

**DER EINFLUSS DER EINFÜHRUNG
WIRKSAMER TUBERKULOSEHEILMITTEL
AUF DIE EPIDEMIOLOGIE DER TUBERKULOSE**

Brunhilde Franz

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Direktor: Prof. Dr. med. H. Blaha

DER EINFLUSS DER EINFÜHRUNG WIRKSAMER TUBERKULOSEHEILMITTEL
AUF DIE EPIDEMIOLOGIE DER TUBERKULOSE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brunhilde Franz
aus München

München 1976

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. August 1976



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

DISSERTATIONS-- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I. Einführung	
1.1. Zweck und Aufgabe der Vorlesung	
1.2. Der Charakter der Vorlesungsinhalte	
II. Festlegung des Themas	10
III. Methode und Material	15
IV. Darstellung des Themas	20
1.1. Darstellung des Themas der Vorlesung	
1.1.1. Darstellung des Themas	25
1.1.2. Darstellung des Themas	25
1.1.3. Darstellung des Themas	25
1.1.4. Darstellung des Themas	25
1.1.5. Darstellung des Themas	25
1.1.6. Darstellung des Themas	25
1.1.7. Darstellung des Themas	25
1.2. Darstellung des Themas der Vorlesung	25
V. Zusammenfassung	30
1.1. Zusammenfassung des Themas	30
1.2. Zusammenfassung des Themas	30
1.3. Zusammenfassung des Themas	30
1.4. Zusammenfassung des Themas	30
1.5. Zusammenfassung des Themas	30
1.6. Zusammenfassung des Themas	30
1.7. Zusammenfassung des Themas	30
1.8. Zusammenfassung des Themas	30
1.9. Zusammenfassung des Themas	30
1.10. Zusammenfassung des Themas	30
1.11. Zusammenfassung des Themas	30
1.12. Zusammenfassung des Themas	30
1.13. Zusammenfassung des Themas	30
1.14. Zusammenfassung des Themas	30
1.15. Zusammenfassung des Themas	30
1.16. Zusammenfassung des Themas	30
1.17. Zusammenfassung des Themas	30
1.18. Zusammenfassung des Themas	30
1.19. Zusammenfassung des Themas	30
1.20. Zusammenfassung des Themas	30
1.21. Zusammenfassung des Themas	30
1.22. Zusammenfassung des Themas	30
1.23. Zusammenfassung des Themas	30
1.24. Zusammenfassung des Themas	30
1.25. Zusammenfassung des Themas	30
1.26. Zusammenfassung des Themas	30
1.27. Zusammenfassung des Themas	30
1.28. Zusammenfassung des Themas	30
1.29. Zusammenfassung des Themas	30
1.30. Zusammenfassung des Themas	30
1.31. Zusammenfassung des Themas	30
1.32. Zusammenfassung des Themas	30
1.33. Zusammenfassung des Themas	30
1.34. Zusammenfassung des Themas	30
1.35. Zusammenfassung des Themas	30
1.36. Zusammenfassung des Themas	30
1.37. Zusammenfassung des Themas	30
1.38. Zusammenfassung des Themas	30
1.39. Zusammenfassung des Themas	30
1.40. Zusammenfassung des Themas	30
1.41. Zusammenfassung des Themas	30
1.42. Zusammenfassung des Themas	30
1.43. Zusammenfassung des Themas	30
1.44. Zusammenfassung des Themas	30
1.45. Zusammenfassung des Themas	30
1.46. Zusammenfassung des Themas	30
1.47. Zusammenfassung des Themas	30
1.48. Zusammenfassung des Themas	30
1.49. Zusammenfassung des Themas	30
1.50. Zusammenfassung des Themas	30
1.51. Zusammenfassung des Themas	30
1.52. Zusammenfassung des Themas	30
1.53. Zusammenfassung des Themas	30
1.54. Zusammenfassung des Themas	30
1.55. Zusammenfassung des Themas	30
1.56. Zusammenfassung des Themas	30
1.57. Zusammenfassung des Themas	30
1.58. Zusammenfassung des Themas	30
1.59. Zusammenfassung des Themas	30
1.60. Zusammenfassung des Themas	30
1.61. Zusammenfassung des Themas	30
1.62. Zusammenfassung des Themas	30
1.63. Zusammenfassung des Themas	30
1.64. Zusammenfassung des Themas	30
1.65. Zusammenfassung des Themas	30
1.66. Zusammenfassung des Themas	30
1.67. Zusammenfassung des Themas	30
1.68. Zusammenfassung des Themas	30
1.69. Zusammenfassung des Themas	30
1.70. Zusammenfassung des Themas	30
1.71. Zusammenfassung des Themas	30
1.72. Zusammenfassung des Themas	30
1.73. Zusammenfassung des Themas	30
1.74. Zusammenfassung des Themas	30
1.75. Zusammenfassung des Themas	30
1.76. Zusammenfassung des Themas	30
1.77. Zusammenfassung des Themas	30
1.78. Zusammenfassung des Themas	30
1.79. Zusammenfassung des Themas	30
1.80. Zusammenfassung des Themas	30
1.81. Zusammenfassung des Themas	30
1.82. Zusammenfassung des Themas	30
1.83. Zusammenfassung des Themas	30
1.84. Zusammenfassung des Themas	30
1.85. Zusammenfassung des Themas	30
1.86. Zusammenfassung des Themas	30
1.87. Zusammenfassung des Themas	30
1.88. Zusammenfassung des Themas	30
1.89. Zusammenfassung des Themas	30
1.90. Zusammenfassung des Themas	30
1.91. Zusammenfassung des Themas	30
1.92. Zusammenfassung des Themas	30
1.93. Zusammenfassung des Themas	30
1.94. Zusammenfassung des Themas	30
1.95. Zusammenfassung des Themas	30
1.96. Zusammenfassung des Themas	30
1.97. Zusammenfassung des Themas	30
1.98. Zusammenfassung des Themas	30
1.99. Zusammenfassung des Themas	30
2. Zusammenfassung des Themas	30

Herrn Prof. Dr. med. H. Blaha
sei für die Überlassung des
Themas und seine tatkräftige
Unterstützung herzlich ge-
dankt.

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Robert Koch und die Chemotherapie der Tuberkulose	
1.2. Zur Geschichte der Tuberkuloseheilmittel	
2. Problemstellung der Arbeit	10
3. Methodik und Material	11
4. Pharmakologischer Teil	12
4.1. Pharmakologie und Klinik der wichtigsten Tuberkulostatika	
4.1.1. Thiosemicarbazon (Thiazeton, "Conteben")	12
4.1.2. Streptomycin	13
4.1.3. Para-Aminosalizylsäure	14
4.1.4. Isonicotinsäurehydrazid	15
4.1.5. Ethambutol	16
4.1.6. Rifampicin	17
4.2. Kriterien und Grundsätze der antituberkulostatischen Therapie	17
5. Epidemiologischer Teil	22
5.1. Individualmedizinische Aspekte	22
5.1.1. Sputumkonversion	23
5.1.2. Röntgenbefunde	25
5.1.3. Rezidivfreiheit	25
5.2. Epidemiologische Aspekte	28
5.2.1. Mortalität	28
5.2.1.1. Letalität	
5.2.2. Prävalenz	33
5.2.3. Inzidenz	39
5.2.4. Infektionsrisiko	49
5.2.5. Chemotherapeutischer Effekt auf die Altersverteilung der Tuberkulose	52
5.2.6. Chemotherapeutischer Einfluß auf die Pleuritis exsudativa (tuberculosis)	58
6. Diskussion	61
7. Schlußbetrachtung	64
8. Literaturverzeichnis	67

Erläuterungen der im Text verwendeten Abkürzungen:

CM	=	Capreomycin
CS	=	Cycloserin
EMB	=	Ethambutol
ETH	=	Ethionamid
INH	=	Isonicotinsäurehydrazid (Isoniazid)
KM	=	Kanamycin
PAS	=	Paraaminosalicylsäure
PTH	=	Prothionamid
PZA	=	Pyrazinamid
RMP	=	Rifampicin
SM	=	Streptomycin
TSC	=	Thiosemicarbazon
THC	=	Thiocarlid
TC	=	Tetracyclin
VM	=	Viomycin

1. Einleitung

Die Tuberkulose, einst eine gefürchtete Seuche, hat diesen Charakter in den Industrieländern verloren.

Große Bedeutung in der Geschichte der Tuberkulose hat die Entdeckung des Erregers, des *Mycobacterii tuberculosis*, 1882 durch Robert Koch. Diese Erkennung führte zu einem entscheidenden Wandel in der Therapie der Infektionskrankheiten allgemein und der Tuberkulose im besonderen. Die heute realisierte Tuberkulosetherapie geht eigentlich auf die Koch'sche Grundkonzeption zurück, welche besagt, daß die Heilung einer Krankheit durch Mikroorganismen in der Eliminierung der Erreger bestehen müßte. Dieser Gedanke ist für die damalige Zeit revolutionierend, heute aber im Prinzip noch immer Grundlage der antibakteriellen Therapie. Methodisch ging Koch so vor, daß er -in vitro- versuchte Tuberkulosebakterienkulturen durch den Zusatz verschiedener chemisch definierter Stoffe abzutöten bzw. in ihrem Wachstum zu hemmen, was ihm auch teilweise mit einigen Substanzen gelingen konnte. Die Schwierigkeiten begannen, als diese -in vitro- wirksamen Substanzen im Tierversuch -in vivo- erprobt werden sollten. Sie waren entweder zu toxisch oder zu instabil, dieselben Probleme, die auch heute noch bei der Forschung nach neuen wirksamen Tuberkulostatika bestehen.

65 Jahre nach den Versuchen Robert Kochs, länger als ein halbes Jahrhundert, wurden benötigt, um die Koch'schen Ideen Realität werden zu lassen.

Mit der Entdeckung der ersten Chemotherapeutika, der Thiosemikarbazone, dem Streptomycin und der PAS, war es gelungen, eine kausale Tuberkulosetherapie vornehmen zu können. Waren vormals die therapeutischen Bemühungen darauf gerichtet, den Organismus in seiner Abwehrkraft gegen den Erreger zu unterstützen, stand jetzt die Vernichtung bzw. Inakti-

vierung des Bakteriums im Vordergrund. Die symptomatische Behandlung, beschränkt auf-hochkalorische- Diät, Liegekuren, Ruhe, klimatische und physikalische Maßnahmen und chirurgische Eingriffe, konnte durch eine kausale Therapie abgelöst werden. Damit begann eine neue Aera in der Tuberkulosetherapie.

Historische Aspekte der Chemotherapie der Tuberkulose

Die Geschichte der tuberkulostatischen Medikamente ist so vielschichtig und interessant, daß an dieser Stelle ganz kurz auf die wichtigsten Präparate eingegangen werden soll.

1. STREPTOMYCIN

Die wesentlichen Impulse für die Entdeckung des Streptomycins durch den Amerikaner SELMAN A. WAKSMAN⁺⁾ im Jahre 1943 sind wohl durch die Entdeckung des Penicillins (1928) von Sir ALEXANDER FLEMING⁺⁺⁾ gegeben worden. Es erfolgte eine weitere systematische Forschung nach neuen, auch antimycobakteriell wirksamen Antibiotika. Am 20. August 1943 gelang es WAKSMAN und seinen Mitarbeitern, aus dem Rachenabstrich eines Huhnes eine Kultur von *Actinomyces grisei* zu isolieren - danach umbenannt in *Streptomyces grisei*. Tierversuche begannen im April 1944 und die erste Behandlung erfolgte bereits im November 1944 an einer jungen Frau. Der Erfolg war gut. Es kam zur Heilung ihrer Tuberkulose.

Die ersten Publikationen von FELDMAN und HINSHAW kamen schon im September 1945 aus der Mayo Clinic. Sie berichteten über ihre Erfolge mit Streptomycin bei 34 Patienten. Die wesentliche Bedeutung dieses Antibioticums war aber wohl darin zu

^{+) WAKSMAN (1888-1973) Nobelpreis 1952.}

^{++) ALEXANDER FLEMING (1881-1955) Nobelpreis 1945.}

sehen, daß es zum ersten Mal gelang, die bis dahin unheilbare Meningitis tuberculos^a zu heilen. Als ein Maß für die Anwendung können die Produktionszahlen, die von 250 g! im Jahre 1946 auf 280 Tonnen 1956 stiegen, gelten (WALTER-HEILMEYER, 1969).

2. PARAAMINOSALICYLSÄURE

Eine ganz andere Entwicklung führte zu der Entdeckung der PAS. Sie wurde 1942 auf Grund theoretischer Überlegungen von dem schwedischen Chemiker JÜRGEN LEHMANN gefunden. Den Ausgangspunkt seiner Überlegungen bildeten die biochemischen Zusammenhänge des Tuberkelbakteriums. 1939 war durch BERNHEIM mitgeteilt worden, daß die Sauerstoffaufnahme des Bakteriums durch Benzoe- und Salizylsäure im Sinne einer Steigerung beeinflußt wird. Diese Tatsache ließ LEHMANN vermuten, daß eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme eine Hemmung des Wachstums des Tuberkelbakteriums zur Folge haben müßte. Diese kompetitive Hemmung erreichte er durch das Derivat der Salizylsäure. Es wurde die para-Aminogruppe in die Salizylsäure eingebaut, zur para-Amino-Salizylsäure. Im Tierversuch (Januar, Februar 1944) bestätigte sich die erwartete tuberkulostatische Wirksamkeit. Bereits im März 1944 erfolgte die erste klinische - allerdings externe Anwendung - bei einem Kind.

Historisch interessant ist, daß die PAS schon bereits 1889, zu Lebzeiten Robert Kochs synthetisiert war, ihm somit zur Verfügung hätte stehen können. PAS fand bald eine breite Anwendung, seine Herstellungsziffern stiegen von 4 kg 1945 auf 3 Mio Tonnen Anfang der 50er Jahre.

3. THIOSEMICARBAZON

Die Thiosemicarbazone wurden bereits 1902 von FREUND und SCHANDER synthetisiert. Die Weiterentwicklung und Anwendung

ist eng mit dem Nobelpreisträger GERHARD DOMAGK⁺⁾ verbunden. Gemeinsam mit den Chemikern BEHNISCH, MIETZSCH und SCHMIDT forschte er systematisch an der antimykobakteriellen Wirksamkeit des Präparates. Unterbrochen wurden seine Untersuchungen durch den 2. Weltkrieg und die Besetzung der Bayer-Werke durch die Alliierten. Die ersten Anwendungen erfolgten 1946 bei den Haut- und Schleimhauttuberkulosen. Die Erfolge bei den Hauttuberkulosen waren so beeindruckend, daß auch bald danach dieses Medikament zur Therapie der Lungentuberkulose eingesetzt wurde. Bereits 1950 konnten MERTENS und BUNSE über 10 000 klinische Fälle, die mit "Conteben" erfolgreich therapiert worden sind, berichten (BLAHA, 1974 b).

4. ISONICOTINSÄUREHYDRAZID

Das INH wurde schon 1912 von MEYER und MALLY erstmalig synthetisiert, doch dauerte es noch 40 Jahre, bis seine Bedeutung als Tuberkulostatikum erkannt wurde. Seine hervorragenden antimykobakteriellen Eigenschaften wurden von drei pharmazeutischen Firmen - Hoffmann-La Roche (Schweiz), Bayer-Werke (Deutschland), Squibb (USA) - unabhängig und etwa im gleichen Zeitraum entdeckt, obwohl die Wege in den einzelnen Firmen sehr unterschiedlich waren. DOMAGK, OFFE, SIEFKEN ließen sich in ihren Untersuchungen von den Thiosemicarbazonen leiten.

1950 erkannten sie, daß die tuberkulostatische Wirkung in vitro, diejenige der PAS, des SM und "Contebens" um ein Vielfaches übertraf (DOMAGK 1952). 1952 berichtete KLEE bereits über die ersten klinischen Erfahrungen an 126 Patienten (KLEE, 1952).

Bei Hoffmann-La Roche war der Ausgangspunkt der systematischen Forschungen die bekannte antituberkulöse Wirkung des Nicotinsäureamids (FUST, CHORINE 1952). GRUNBERG und

⁺⁾ Gerhard Domagk - Nobelpreis 1939.

SCHNITZER bemerkten 1950 die ausgezeichnete Wirksamkeit des, bisher nur als Zwischenprodukt verwendeten, Isonicotinylhydrazins im Mäuseexperiment. 1951 wurde INH als Rimifon- "Roche" dem Sea View Hospital bei New York zur klinischen Prüfung übergeben.

Ähnliche Forschungsansätze wie bei Hoffmann-La Roche führten auch bei Squibb, New Brunswick, zu denselben Ergebnissen.

Das INH verdrängte durch seine ausgezeichnete Wirkung und seine gute Verträglichkeit das SM, die PAS und das "Conteben".

War man Anfang der 50er Jahre so optimistisch zu glauben, daß mit Hilfe dieser Medikamente die Tuberkulose bald besiegt sein würde, so machte das Auftreten von Resistenzen bald die Suche nach neuen Präparaten erforderlich.

5. ETHAMBUTOL

1961 kam aus den USA die Meldung, daß WILKINSON et al. mit dem Ethambutol einen Stoff gefunden hätte, der hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Toxizität mit den übrigen Mitteln durchaus konkurrenzfähig war. Die ersten klinischen Publikationen über Myambutol^(R) erschienen 1963 von BOBROWITZ (KILIC, 1968).

Sei dem 1.6.1967 ist dieses Präparat in der BRD zugelassen und gehört seitdem zu den zuverlässigen Tuberkuloseheilmitteln.

6. RIFAMPICIN

Die Rifamycine, Abkömmlinge des *Streptomyces mediterranei*, 1957 in den Laboratorien der Lepetit S.p.A., Mailand, isoliert, stehen als Beginn der Erforschung des Rifampicins. 1966 gelang es MAGGI und Mitarbeitern in Mailand, das Rifampicin zu entdecken, welches nach großen klinischen Prüfungen (RADENBACH, RUDOLPH, 1970) im Februar 1970 in der BRD

in den Handel kam. Infolge seiner Eigenschaften hat es einen festen Platz in der initialen Kombinationsbehandlung errungen.

Die Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten historischen Daten der Tuberkulose-Heilmittel (Tab. 1).

Tabelle 1

Etappen der Tuberkulosetherapie

Name	Entwicklungsjahr	Einführungsjahr	Entdecker	Entwicklungsland
Streptomycin	1943	1944	Waksman et al.	USA
Para-Aminosalizylsäure	1943	1944	Lehmann	Schweden
Thiosemicarbazone	1942	1945/46	Domagk	Deutschland
INH	1951	1951/52	Bayer-Werke Hoffmann-la Roche Squibb	Deutschland Schweiz USA
Viomycin	1946	1951	R.C. Mayer	USA
Pyrazinamid	1952	1952	Yeager, Kushner	USA
Cycloserin	1952	1955		
Kanamycin	1957	1957	Umezawa et al.	USA, Japan, Guatemala Japan
Ethionamid (Prothionamid)	1956	1957	Liebermann, Rist, Grumbach	Frankreich
Thioacarlid	1953	1958	Mayer Buu-Hoi	
Capreomycin	1960	1960	Herr et al.	USA
Ethambutol	1961	(BRD) 1967	Thomas et al.	USA
Rifampicin	1967	(BRD) 1970	Maggi et al.	Italien

2. Problemstellung der Arbeit

Die Studie hat die Aufgabe, zu zeigen, inwieweit und in welche Richtung die Epidemiologie der Tuberkulose durch die Einführung und Anwendung wirksamer Tuberkuloseheilmittel beeinflusst worden ist.

Dabei kommt es bei der Beantwortung der Frage, wie sich die medikamentöse Behandlung auf die heutige Tuberkulosesituation ausgewirkt hat bzw. auswirkt, zu einer Reihe von Schwierigkeiten.

Die Tuberkuloseepidemiologie wurde durch eine Vielzahl von Faktoren, die außerhalb der Therapie liegen, beeinflusst, wie das allgemeine Ansteigen des Lebensstandards, die Bekämpfung der Rindertuberkulose, Einführung der Meldepflicht, die partielle Durchführung der BCG-Schutzimpfung, die Röntgen-Reihenuntersuchung, verbesserte Diagnostik, sowie die Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie. Diese Maßnahmen führen in ihrer Gesamtheit vor allem zu einem Rückgang der Durchseuchung. Deshalb ergibt sich aus diesem multifaktoriellen Geschehen die Problematik, nur den Wert der Chemotherapie als alleinigen Faktor zu beurteilen. Eine subtile Betrachtung der Mortalitäts- und Morbiditätsziffern zeigt jedoch, daß die Tuberkulose-Heilmittel am Rückgang der Tuberkulose möglicherweise nicht unwesentlich beteiligt sind.

3. Methodik

Die Studie gliedert sich in zwei Abschnitte. Im pharmakologischen Teil wird nur eine Auswahl von Medikamenten vorgestellt. Von ihnen ist anzunehmen, daß sie durch die Quantität ihrer Applikation für unsere Betrachtungen von Wert sind. Im einzelnen sind es, die als "Basispräparate" bekannten INH, Streptomycin, Ethambutol und Rifampicin. Die PAS und die Thiosemicarbazone sind wegen ihres historischen Wertes mit in die Bewertung einbezogen worden. Auf die "Reservemedikamente" wird en detail nicht eingegangen, obwohl sie für den Einzelfall in der Klinik von großer Wichtigkeit sind. Die Kriterien einer adäquaten Chemotherapie werden deshalb so ausführlich behandelt, weil sie wesentlich für den Heilerfolg sind, und, wie wir sehen werden, die Epidemiologie dadurch beeinflussen können.

Der Ausgangspunkt des epidemiologischen Teils ist die Tuberkulosesituation in Bayern, in dem Zeitraum von 1946-1974. Das Zahlenmaterial für die Statistik wurde den "Statistischen Berichten des Bayerischen Statistischen Landesamtes" entnommen. Anhand der epidemiologischen Größen Mortalität, Prävalenz, Inzidenz und Infektionsrisiko wird untersucht, welche Veränderungen diese, durch die Einführung und Anwendung der Tuberkulose-Heilmittel erfahren haben.

Wir gehen auf die epidemiologisch wichtigste Gruppe - die bakteriell bestätigten Lungentuberkulosen - ein, sowie auf die aktiven Tuberkulosen insgesamt. Die extrapulmonalen Tuberkulosen sind wegen ihrer langen Latenz-Zeiten und wegen ihres relativ geringen Anteils epidemiologisch nicht relevant.

Als Kriterium einer guten Chemotherapie werden Sputumkonversion, Röntgenbefunde sowie Rezidivfreiheit bewertet.

4. Pharmakologie und klinische Aspekte der Tuberkulostatika

Um eine objektive Beurteilung der Wechselwirkung zwischen Therapie und Epidemiologie geben zu können, setzt es die Kenntnis der Pharmaka, sowie der Behandlungsgrundsätze und der damit verbundenen Probleme voraus.

4.1. Thiosemicarbazone

Die Thiosemicarbazone haben in Deutschland die Chemotherapie der Tuberkulose eingeleitet und wohl deshalb hier mehr an Bedeutung gewonnen als im Ausland.

Das wichtigste in dieser Gruppe ist das 4-p-Acetyl-Aminobenzaldehyd-thiosemicarbazon, das "Conteben^(R)".

Die Wirkung dieses Medikaments ist auf Haut- und Schleimhauttuberkulosen ausgezeichnet, bei der Lungentuberkulose wohl nicht ganz so günstig zu beurteilen. Die Applikation erfolgt oral, eine Tagesdosis von 150 mg/kg Körpergewicht ist ausreichend. Die Kumulationsneigung muß beachtet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind im Bereich des Nervensystems, des Magen-Darm-Trakts und der Haut zu sehen. Bei höheren Dosen > 300 mg können Leberschädigungen und Knochenmarkschädigungen auftreten.

Das Medikament wurde bald nach seiner Einführung von anderen Präparaten abgelöst, obwohl seine tuberkulostatische Wirksamkeit gerade an dem großen Krankengut der Nachkriegszeit unbestreitbar war. Die Ursachen lagen wohl weniger am Medikament, als an den geringen Erfahrungen mit seiner Anwendung. Heute gewinnt das Conteben wieder mehr an Bedeutung (BLAHA (1974), MONCORPS, RADENBACH). "Seine Neubewertung geht davon aus, daß inzwischen reiche Erfahrungen über 25 Jahre vorliegen, die Nebenwirkungen in richtiger Dosis gering sind und daß Kosten und Applikationsmöglichkeiten für den Gebrauch auf breiterer Basis besonders günstig er-

scheinen, insbesondere in den Ländern, in denen die Kosten-Nutzen-Relation entscheidend ist" (BLAHA⁺), 1974b).

4.2. Streptomycin

Streptomycin ist ein Antibiotikum, gebildet aus Kulturen von *Streptomyces griseus*. Chemisch ist es eine organische Base, bestehend aus drei Molekülen, dem Streptidin, der Streptose und dem N-Methylglucosamin, welche durch Sauerstoffatome miteinander verbunden sind.

Das antibakterielle Spektrum erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Erreger, sowie vor allem auf die Mycobakterien. Heute ist das Wirkungsspektrum durch die primäre und sekundäre Resistenz eingeschränkt. Kreuzresistenz besteht gegenüber der Neomycin-Gruppe - Neomycin, Kanamycin, Viomycin und Capreomycin. Der Wirkungsmechanismus beruht auf Störungen der Zellpermeabilität und Hemmungen der Proteinsynthese. Die Bakterizidie ist bei Keimen in der proliferativen Phase sehr intensiv, während ruhende Keime kaum angegriffen werden. Es wirkt nur extrazellulär. Halbwertszeit $t_{1/2} = 120-190$ Minuten. Absorption bei oraler Gabe kleiner als 2%, Applikationsarten i.m. und i.v. Die Ausscheidungen erfolgen überwiegend durch die Niere, nur gering durch die Galle. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 15 mg/kg.

Nebenwirkungen:

1. SM und DHSM (Dihydrostreptomycin) wirken neurotoxisch auf das Gleichgewichts- und Gehörorgan, VIII. Hirnnerv. Bei SM überwiegen die Störungen auf den N. vestibularis, bei DHSM auf den N. cochlearis. Die Vestibularisschädigung ist nach Therapieende fast immer kompensierbar, während die Hörschädigungen irreparabel sind.
2. Weiterhin können Parästhesien, besonders circum oral und an den Händen, auftreten.

⁺) BLAHA, H. "Frühe Erfahrungen mit Thiazeton in Deutschland" Med. Welt, 25 (1974) 7.

3. Skotome, Augenmuskellähmungen, Encephalopathien, sowie neuromuskuläre Blockaden mit Atemstillstand sind beschrieben worden.
4. Allergische Reaktionen der Haut, Fieber und Eosinophilie.
5. Hämopathien sind selten (Agranulozytose, Thrombopenie, Anämie).

4.3. PAS

Die PAS ist ein Phenolabkömmling. Die Wirkung ist fast spezifisch auf das *Mycobakterium tuberculosis* und *bovis*. Alle anderen *Mycobakterien* sind resistent. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt, jedoch beruht er wahrscheinlich auf Störungen in der Purin- und Folsäuresynthese. Eine Primärresistenz besteht nur in 1-3%, eine Sekundärresistenz tritt bei ca. 30% nach 3 Monaten Monotherapie auf. Es ist keine Kreuzresistenz bekannt. Als Applikationsarten sind möglich: orale, mit fast vollständiger Resorption, oder i.v. (Dauertropf). PAS wird in der Leber umgewandelt und durch die Nieren ausgeschieden. Die übliche Dosis per os 0,2-0,25 g/kg pro die in 2-3 Einzeldosen. Bei der Dauertropfinfusion erreicht man mit 15-30 g pro die einen höheren Blutspiegel und damit auch einen besseren therapeutischen Effekt.

Nebenwirkungen:

Die wesentlichen Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (20% bei oraler Applikation). Allergische Reaktionen, Fieber, Haut- und Schleimhauterkrankungen, Eosinophilie, asthmoide Beschwerden, Nephritiden sind relativ häufig. Selten sind Komplikationen der Hepar bis zum schweren Ikterus; Struma, Knochenmarkschädigung, Elektrolytstörung und Stoffwechselverschlechterung bei Diabetikern.

Die PAS wurde lange Zeit, neben SM und INH, als Hauptkombinationspartner verwendet. Ihr Wert liegt dabei vor allem in der Hemmung der Resistenzentwicklung gegenüber den Kombinationspartnern. Da der eigentliche tuberkulostatische

Effekt nur bei höheren Dosen auftritt, wird die PAS heute häufig durch wirksamere Mittel ersetzt.

4.4. INH

Das auch heute noch wichtigste Tuberkulostatikum ist das INH.

INH ist das Hydrazid der Isonicotinsäure. Das Wirkungsspektrum erfaßt nur die *M. tuberculosis*, *bovis* und *leprae*. In vivo wirkt es bei proliferierenden Keimen bakterizid. Über den Wirkungsmechanismus gibt es verschiedene Hypothesen. Am überzeugendsten scheint die Isonicotinsäuretheorie zu sein (KRÜGER-THIEMER, NESTLER). Dabei erfolgt die eigentlich irreversible Schädigung der Bakterien durch das bakterizid wirkende H_2O_2 . Das INH wird intrabakteriell zu INS oxydiert, welches anstelle der Nicotinsäure kompetitiv für den Einbau in das Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid (NAD) herangezogen wird. Dadurch verliert das NAD seine Fähigkeit, Wasserstoff zu übertragen und es reichert sich H_2O_2 an. Eine Primärresistenz kommt bei ca. 3% vor. Die Sekundärresistenz entwickelt sich sehr rasch, nach 3 Monaten ca. 60%. Appliziert wird es peroral, nur in Notfallsituationen parenteral. Die Inaktivierung erfolgt in der Leber, sowie in einigen anderen Organen; Lunge, Darm, Niere, Muskel. Zu 80% wird es durch die Nieren ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind periphere Polyneuritiden, Störungen des ZNS mit Krämpfen, Psychosen, Beeinträchtigung der Merkfähigkeit; weiterhin pellagroide Symptome, Leberfunktionsstörungen, Allergien, vegetative Störungen, Alkoholintoleranz, Albumin- und Mikrohämaturie.

Als Tagesdosis sind 5 mg/kg ausreichend, Maximaldosis 15 mg/kg.

Das INH ist ein hochwirksames, gutverträgliches Tuberkuloseheilmittel. Es stellt auch heute noch, Erregerempfindlichkeit vorausgesetzt, das wichtigste Medikament dar. Außerdem

findet es als einziges Präparat bei der Chemoprophylaxe und präventiven Chemotherapie Anwendung. Seine Vorteile sind: einfache Applikation, gute Verträglichkeit, eine große therapeutische Breite und eine günstige Preisrelation. Der Hauptnachteil liegt in der schnellen Resistenzentwicklung.

4.5. ETHAMBUTOL (EMB)

EMB ist das Dihydrochlorid des Isomers von 2,2'-(äthylen-diimino)-di-butanol. Das Wirkungsspektrum ist auf die Mycobakterien beschränkt, auf *M.tuberculosis*, *M.bovis*, sowie auf einige sogenannte "atypische" Stämme. Es wirkt bakterio-statisch. Der Mechanismus beruht auf einer Störung der RNS-Synthese. Primärresistenzen sind selten, Sekundär-resistenz stellt sich langsamer ein als bei INH und SM. Es ist keine Kreuzresistenz bekannt. Nach oraler Gabe erfolgt eine rasche Absorption, die Konzentration in den Erythrozyten kann zeitweilig höher liegen als im Serum. Die Ausscheidung erfolgt renal. Als wichtigste Nebenerscheinungen treten Augenschäden, in der Form einer axialen und peraxialen Retrobulbärneuritis auf, mit Rot-Grün-Störungen, Visusverschlechterung und Skotomen. Diese Symptome sind nach Absetzen des Medikaments meist reversibel, erfordern jedoch Vorsichtsmaßnahmen. Weiterhin, aber seltener, kommt es zu Kopfschmerzen, Anstieg der Harnsäurewerte, gastrointestinalen Beschwerden, sowie Allergien. EMB wird oral verabreicht, die Dosis liegt bei 25 mg/kg/die.

EMB ist ein wertvolles Tuberkulostatikum. Obwohl seine tuberkulostatische Wirkung geringer ist als die von INH, SM und Rifampicin, wirkt es jedoch sicher resistenzverzögernd. Darin besteht seine Bedeutung als neuer Kombinationspartner.

4.6. RIFAMPICIN (RMP)

Rifampicin - chemisch 3-4-Methyl-piperazinyl-iminomethyl-rifamycin - ist ein halbsynthetisches Antibiotikum, ein Derivat des Rifamycins SV. Das Wirkungsspektrum umfaßt grampositive Keime, *Neisseria gonorrhoeae*, gramnegative Stäbchen und die meisten Mycobakterien. Gegen Pocken und Adenoviren ist es in hohen Dosen ebenfalls wirksam. Rifampicin wirkt bakterizid bei proliferierenden Keimen, gering auch bei ruhenden Keimen. Der eigentliche Wirkungsmechanismus besteht in der Blockierung der Proteinsynthese. Primärresistenz ist sehr selten, eine Sekundärresistenz entwickelt sich nach Monotherapie relativ rasch. Kreuzresistenz ist nicht bekannt. Die Verabreichung erfolgt oral. Ausgeschieden wird es mit der Galle und im Urin.

Rifampicin wird im allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenanstieg, gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen; seltener neurologische Affektionen mit Schwindel, Skotomen, Hörverluste, immunologische Reaktionen und Hämopathien. Teratogene Wirkung im Tierversuch nachgewiesen (cave! Gravidität). Als einmalige Tagesdosis wird 10 mg/kg empfohlen.

Mit dem Rifampicin ist die Palette der Tuberkulostatika um ein sehr wesentliches Präparat bereichert worden. Es ist in der tuberkulostatischen Wirksamkeit dem INH gleichzusetzen und wird heute von vielen Klinikern als das Beste, neben dem INH, angesehen. Wertvoll ist es auch deshalb, weil es oft bei atypischen Mycobakterien wirkt und bei Therapieversagern und Chronikern noch Erfolge bewirken kann.

4.7. Grundsätze der tuberkulostatischen Behandlung

Die wirksamste Waffe gegen die Tuberkulose ist heute eine konsequent durchgeführte Chemotherapie. Das gilt sowohl für

die Lungentuberkulosen wie auch für die extrapulmonalen Tuberkulosen.

Der große Nachteil der Tuberkulose-Medikamente liegt in der Resistenzentwicklung der Keime gegen die Präparate. Dadurch wird der therapeutische Effekt wesentlich negativ beeinflußt bzw. völlig aufgehoben. Diese Erkenntnis (CROFTON 1958, DOMAGK 1952) führte zur Entwicklung der Kombinationstherapie. Die wichtigsten Voraussetzungen für die Durchführung einer kombinierten Behandlung sind:

1. Jedes der zur Anwendung kommenden Medikamente muß einen sicheren tuberkulostatischen Effekt aufweisen.
2. Dieser darf nicht durch eine Resistenzentwicklung eingeschränkt sein. Es sollten zwei, besser drei Präparate kombiniert werden. Die "klassische" Dreifachkombination war INH, PAS, SM. Als neue Kombination wird empfohlen INH, EMB, Rifampicin oder SM.
3. Die obengenannte Voraussetzung wird erfüllt, wenn der Behandlung Resistenzprüfungen zugrundeliegen.
4. Die Medikamente müssen in einer Dosis gegeben werden, die derjenigen der Alleinverabreichung entspricht.
5. Es sind Präparate anzuwenden, welche individuell beste Wirksamkeit und Verträglichkeit gewährleisten.
6. Kombinationen von Mitteln mit gleichem Angriffspunkt sind zu vermeiden, da Kreuzresistenzen bestehen können (z.B. SM, Kanamycin, Viomycin, Capreomycin, Neomycin).
7. Es ist empfehlenswert, Tuberkuloseheilmittel, die eine ähnliche organgerichtete Toxizität aufweisen, nicht zu kombinieren, um somit eine Potenzierung der Nebenwirkungen auszuschalten. Die Behandlung ist sorgfältig auf Nebenerscheinungen zu kontrollieren.
8. Die bekannte Tatsache, daß bei einer Primärtuberkulose 20%-50%, bei einer postprimären Tuberkulose 10% der Erreger intrazellulär, der Rest extrazellulär angesiedelt sind, sollte Beachtung finden.
9. Die Behandlungsdauer muß ausreichend sein. Es sollte insgesamt eine pausenlose langfristige Chemotherapie durchgeführt werden.

10. Zur Beurteilung des Therapieerfolges sind mehrfach mikroskopische und kulturelle Untersuchungen bzw. Röntgenkontrollen erforderlich. Das Hauptkriterium des Behandlungserfolges ist die Verminderung der Bakterienausscheidung.
11. Aus epidemiologischen Erwägungen ist bei jeder offenen Tuberkulose zumeist eine stationäre Behandlung indiziert.
12. Auf Begleitkrankheiten (Diabetes, Ulkus ventrikuli und duodeni, psychische Krankheiten, Alkoholismus) ist zu achten.

Zusammenfassend kann man feststellen:

Mit den heute zur Verfügung stehenden antituberkulösen Medikamenten, genauer Kenntnis ihrer Wirkung und Nebenwirkungen sowie Beachtung der Behandlungsgrundsätze, müßte bei einer exakten Durchführung der Therapie von Seiten des Arztes in Kooperation mit dem Patienten die Heilung der Tuberkulose kein Problem sein. Wichtig dabei ist es, den Patienten zu sanieren, das Auftreten von Resistenzen und das Abgleiten zur Chronizität zu vermeiden. Bestehen trotzdem erhebliche Diskrepanzen zwischen den potentiellen Möglichkeiten und den aktuellen Ergebnissen, so liegen die Ursachen hierfür nicht bei den Präparaten, sondern es sind Fehler der Ärzte und Patienten dafür verantwortlich zu machen. Die Tuberkulosebehandlung ist zu einem organisatorischen Problem geworden.

Wie wir noch sehen werden, hängt es insbesondere von der Qualität der Chemotherapie ab, wie sich die epidemiologische Situation der Tuberkulose gestalten wird.

Tabelle 2

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Tuberkulose-Heilmittel

Medikament	Nebenwirkung
INH	- Parästhesien und Neuritiden - psychische Störungen - Leberfunktionsstörungen - Magen-Darmstörungen - Allergien, Blutveränderungen
Streptomycin	- Vestibularis- und Cochlearis-schädigung - allergische Reaktionen - Nierenfunktionsstörungen
PAS	- gastrointestinale Beschwerden - Allergien - Leberschädigung
Ethambutol	- Retrobulbärneuritis - Parästhesien
Rifampicin	- Allergien - Leberfunktionsstörungen
Thiosemicarbazone	- gastrointestinale Beschwerden - Allergien - Leberschädigung, Blutveränderungen
Viomycin	- Neurotoxisch (Nerv. VIII) - Allergie, Nierenfunktionsstörungen
Pyrazinamid	- hepatotoxisch, - Allergie, Inappetenz, - Gelenkbeschwerden
Cycloserin	- Störungen des ZNS (Psychosen, Konvulsionen)
Kanamycin	- ototoxisch (Nerv. VIII) - nephrotoxisch - Allergien, Parästhesien
Ethionamid -Prothionamid	- gastrointestinale Beschwerden - Leberfunktionsstörungen - zentralnervöse Störungen
Capreomycin	- ototoxisch - nephrotoxisch - Allergien, Fieber
Tetracyclin	- gastrointestinale Störungen - Fotosensibilität

Tabelle 3

Tuberkuloseheilmittel - Dosierung (Erwachsene), wichtigste Applikationsform

Medikament	Abkürzung	Dosis (mg / kg)	Tagesdosis (g / kg)	übliche Applikationsform
Isoniacid	INH	5-8	0,4-0,6 g	oral
Streptomycin	SM	15	1 g	i.m. (i.v. Dauertropfinfusion)
Rifampicin	RMP	8-10	0,5-0,75 g	oral
Ethambutol	EMB	25	nach Gewicht	oral
Para-Aminosalizyl- säure	PAS	200	12 g (freie Säure) 24 g	oral
Ethionamid	ETH	10-15	0,75-1 g	i.v. Dauertropfinfusion
Cycloserin	CS	10-15	0,75 g	oral
Pyrazinamid	PZA	30	2,0-2,5 g	oral
Capreomycin	CM	15	1,0 g	i.m.
Viomycin	VM	30	3 x 1,0 g wöchentlich	i.m. i.v. Infusion
Thioacarlid	THC	nicht mehr empfohlen		oral
Thiosemicarbazon	TSC	2	0,15	oral
Kanamycin	KM	15	3 x 1,0 g wöchentlich	i.m.
(Tetracyclin	TC	50	3,0-4,0	oral)

5. Epidemiologie der Tuberkulose

Der Effekt der Tuberkuloseheilmittel auf die Epidemiologie der Tuberkulose stellt sich an zwei Aspekten dar: der individualmedizinischen - direkten - Wirkung und von dieser ausgehend, die Beeinflussung der epidemiologischen Situation (indirekte Wirkung).

5.1. Direkte, individualmedizinische Aspekte

Die Chemotherapie brachte für den einzelnen, an der Tuberkulose erkrankten, Patienten einen entscheidenden Wandel. Die Behandlungsergebnisse werden von unterschiedlichen Aspekten aus beurteilt.

Uns interessieren dabei die Sofortergebnisse:

- 1) Sputumkonversion
- 2) röntgenologischer Befund
- 3) Beherrschung des klinischen Krankheitsbildes
sowie die Dauerergebnisse, gemessen an der
- 4) langfristigen Rezidivfreiheit.

5.1.1. Sputumkonversion

Die Sputumkonversion ist schon lange unumstritten das Haupterfolgskriterium der Behandlung einer offenen Lungentuberkulose. Allgemein wird darunter verstanden, daß bei mehrfachen Kontrollen keine Tuberkelbakterien mehr im Sputum zu finden sind.

Die Definitionen sind sehr unterschiedlich, ebenso die Verfahren zu ihrer Feststellung; die mikroskopische oder kulturelle Prüfung, welches Sputum der Untersuchung zur Verfügung stand, wie oft und in welchen Abständen die Negativierung festgestellt wird.

Im folgenden soll unter Sputumkonversion verstanden werden, wenn drei aufeinanderfolgende Kulturen negativ sind, angelegt in einem Abstand von jeweils 4 Wochen.

Eine ganz andere Definition benutzt die DDR. Dort spricht man von Sputumkonversion erst nach zwei Jahren, wenn jährlich 4-6 negative Kulturen vorliegen.

Dieses Beispiel zeigt, daß die Ergebnisse, die in der Literatur diesbezüglich angegeben sind, nur bedingt vergleichbar sind.

Bis zur Entwicklung der zwei letzten Medikamente - Ethambutol und Rifampicin - basierte die "klassische" Therapie der Lungentuberkulose auf der Verabreichung von INH, SM und PAS. Oberstes Behandlungsziel war es, die Patienten so schnell wie möglich und für dauernd nichtinfektiös zu bekommen. CROFTON hat als einer der ersten darauf hingewiesen, daß mit der klassischen Kombination das Sputum in fast 100% der Fälle negativiert werden kann, unter der Voraussetzung, daß die Erreger für diese Medikamente sensibel sind. Er berichtet über 771 Patienten (Neuerkrankungen an Lungentuberkulose) die von 1950-1960 stationär mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, wobei zumindest zwei der drei Präparate (INH, SM, PAS) empfindlich waren. Nach 12 Monaten waren bei allen verbliebenen Patienten die Kulturen negativ. (Einige waren zu Beginn der Behandlung verstorben und zwei entzogen sich der stationären Therapie, wobei einer ambulant ebenfalls negativiert werden konnte).

Über ähnliche Ergebnisse bei der Behandlung der nicht vorbehandelten Lungentuberkulosen berichten weitere Autoren, JANCIK (1964), TOUSEK (1972), ROSS et al., RADENBACH (1969), SCHÜTZ und BARTMANN (1971).

Eine 100%ige Heilungsmöglichkeit wird nicht in jedem Fall erreichbar sein, aber die 95%ige Sputumkonversion sollte heute als Maßstab für frische Lungentuberkulosen stehen.

Etwas ungünstiger gestalten sich die Verhältnisse bei den Wiederholungsbehandlungen. Jedoch ist hier eine Sanierung von 80-90% kein zu hochgestecktes Ziel. Inzwischen haben, wie besonders Untersuchungen von JUNKER zeigen, die Patienten mit Vorbehandlung die ohne Vorbehandlung in ihren therapeutischen Ergebnissen eingeholt.

Bei Kenntnis dieser Erfolge stimmt es sehr bedenklich, wenn man diese mit einer Untersuchung von LUKAS vergleicht. Er berichtet über 202271 Behandlungsfälle von 1960-1969, die zu Lasten der Rentenversicherung gingen. "Das sind 80% aller stationären Behandlungen, welche in der BRD im gleichen Zeitraum wegen offener Lungentuberkulose beendet wurden" (LUKAS,⁺ 1971). Das Gesamtergebnis ist beunruhigend. Nur bei 59% aller Patienten (Erst- und Wiederholungsbehandlungen), die zu Beginn ein positives Sputum hatten, ist eine Negativierung eingetreten. Selbst wenn man bedenkt, daß sich heute die Verhältnisse gebessert haben, ist das Versäumnis dieser 10 Jahre nicht so schnell aufzuholen und erklärt zum Teil die unveränderte Tuberkulosesituation. Die letzten veröffentlichten Behandlungsergebnisse z.B. für das Zentral-Krankenhaus Gauting gestalten sich viel günstiger.

In 98% der Fälle, stationäre Erstbehandlungen, rite zu Ende geführt, kommt es zur Sputumkonversion (BLAHA 1972). Auch LUKAS gab 1972 eine Konversion von 96% an (Schlangenbergader Gespräche).

⁺) LUKAS, W., "Ein Jahrzehnt Chemotherapie der offenen Tuberkulose" Pneumondl. 145 (1971) 324.

5.1.2. Röntgenbefund

Als ein weiteres zuverlässiges Kriterium des Behandlungserfolges gilt der Röntgenbefund. Dabei werden sowohl die Rückbildungen entzündlicher Veränderungen, sowie der Kavernenschwund beachtet. Der Kavernenschwund braucht dabei nicht in jedem Falle mit der Sputumnegativierung zu korrelieren. LUKAS zeigte in der o.g. Untersuchung, daß bei ca. 50% der Sputumnegativierungen noch Kavernen nachweisbar waren. Das Phänomen von noch vorhandenen Kavernen bei negativen Kulturen wurde als Open-negativ-Syndrom bezeichnet. Nach HEIN häufen sich diese zystischen Restbefunde nach tuberkulostatischer Therapie. Welche Bedeutung diesem Syndrom im einzelnen zukommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Ob diese Zysten in ihren Wänden noch Bakterien enthalten, die dann zu einem erhöhten Rezidivrisiko führen, bleibt eine Frage der Beobachtung.

5.1.3. Besserung des klinischen Bildes

Die Besserung des klinischen Krankheitsbildes ist für den einzelnen Patienten sehr wichtig. Allerdings ist dieser Begriff sehr subjektiv, so daß es darüber keine quantifizierten Untersuchungen gibt. Es soll, eben wegen seiner eminenten Bedeutung für das Individuum, an dieser Stelle nur erwähnt sein.

5.1.4. Rezidivfreiheit

Letztlich ausschlaggebend für die Qualität der durchgeführten Chemotherapie ist das Dauerbehandlungsergebnis 5-10 Jahre nach Abschluß der Therapie.

Von einer guten Chemotherapie sollte gefordert werden, daß sie zur permanenten Entbazillisierung führt. Unterschiede

bestehen zwischen den Gruppen der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten. Nach Untersuchungen (RADENBACH) beträgt die Quote der dauerhaften Sanierung bei der ersten Kategorie 75-90%, während es bei behandelten frischen Tuberkulosen zu einer Rezidivrate von 1-3% kommt. Die Abhängigkeit der Rückfallhäufigkeit von der Art der durchgeführten Chemotherapie ist von vielen Autoren beschrieben worden (RADENBACH, JANCÍK, NEUMANN, TOUSEK). Ohne im einzelnen auf die aufgeführten Arbeiten eingehen zu wollen, ergibt sich eine gemeinsame Feststellung. Die Rezidivhäufigkeit ist praktisch häufig von der Qualität der früher angewendeten Therapie abhängig. Hieraus ergeben sich einige für die Epidemiologie wichtige Aspekte.

Der an einer offenen Tuberkulose wiedererkrankte Patient stellt, sobald er wieder Bakterien ausscheidet, erneut eine Gefahr für seine Umgebung dar. Die Heilungschancen dieser Patienten sind, wie wir schon erwähnt haben, nicht so günstig, wie bei frisch entdeckten Tuberkulosen. Die Gefahr, daß diese Patientengruppe bei ihrem Rückfall resistente Tuberkelbakterien verbreitet, ist zwar gering, aber vorhanden.

Von klinischer Bedeutung sind hierbei nicht die Monoresistenzen. Sie können, wie eine Studie von KAMMÜLLER (Dissertation, 1974) zeigt, die gleichen Therapieergebnisse bringen, wie sensible Erreger. Entscheidend für die Heilungsprognose bei Tuberkulosen mit resistenten Bakterien sind: das Bestehen von Polyresistenzen, das Alter der Patienten und die Zeitdauer der Tuberkulose. Diese Faktoren - Mehrfachresistenzen, hohes Lebensalter, eine lang bestehende Tuberkulose - verschlechtern die Therapieaussichten erheblich.

Abschließend soll noch erwähnt werden, in welchem Verhältnis sich die Rezidive zu den Zugängen verhalten. NEUMANN hat hierüber Untersuchungen durchgeführt und kam zu folgendem Ergebnis: das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, ist

immer noch mindestens zehnmal größer als erstmals an einer Tuberkulose zu erkranken. Eine lege artis durchgeführte Chemotherapie kann diese Spanne bei den Männern bis auf den Faktor 3,3, bei den Frauen bis auf 2,4 verringern.

Ziel müßte es sein, das Erkrankungsrisiko therapierter Patienten dem der allgemeinen Bevölkerung anzupassen. Wie sich die Frequenz der Rezidive nach den neuen Präparaten EMB und Rifampicin verhalten wird, ist noch nicht klar zu sagen.

5.2. Epidemiologische Aspekte

Aus der Einleitung und Zielstellung der Arbeit geht hervor, daß als Ursachen für den Rückgang der Tuberkulose ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen ist. Die Meinungen, ob die Tuberkulosesituation durch die Tuberkulostatika beeinflußt worden ist, gehen sehr weit auseinander.

Wir sind der Auffassung, daß die Tuberkulosetherapie einen wesentlicher Faktor für das Absinken der Tuberkulose darstellt.

Für die Erfassung der epidemiologischen Situation der Tuberkulose stehen uns folgende Kennziffern zur Verfügung:

1. Mortalität
2. Morbidität (Prävalenz, Inzidenz)
3. Infektionsrisiko.

1. Mortalität

Betrachtet man die bayerische Mortalitätskurve der letzten 100 Jahre, so ist ein ständiger Rückgang, unterbrochen durch die beiden Weltkriege, festzustellen (Abb. 1). Da uns ganz besonders der Einfluß der Chemotherapie interessiert, wollen wir den Mortalitätsverlauf nach deren Einführung in den fünfziger Jahren beachten.

Vergleichen wir die Sterblichkeitsziffern der Jahre 1946 und 1950, so fallen die Werte bei den Männern von 100,7 auf 53,1 und bei den Frauen von 57,0 auf 30,0 pro 100 000 Einwohner ab. Das entspricht einer Senkung von ca. 50% bei beiden Geschlechtern.

1952 wurde das INH in die Therapie eingeführt. Das Verhalten der Mortalitätskurve nach Aufnahme dieses Arzneimittels in die Behandlung geht aus Abb. 2 hervor. Wodurch ist dieser steile Abfall der Sterblichkeit, wie er sich in Abb. 2 darstellt, zurückzuführen?

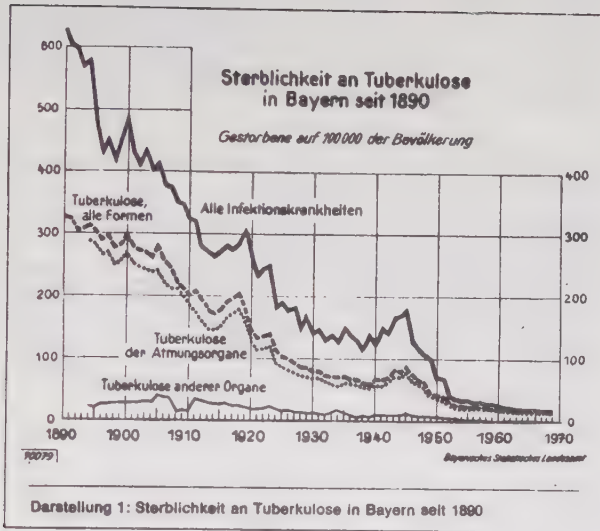


Abbildung 1

Sterblichkeit an Tuberkulose in Bayern seit 1890.

1974 lag die Mortalität in Bayern bei 8 pro 100 000 Einw.

("Tuberkulose in Bayern 1971", Bayerisches Statistisches Landesamt).

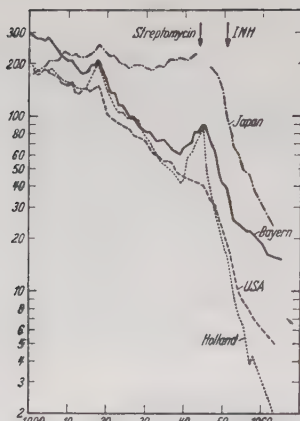


Abb. 1

Abb. 1. Die Tuberkulosemortalität in Bayern, Holland, USA und Japan seit der Jahrhundertwende auf 100000 Einwohner (Ergänzt nach Vogt, 1963)

Abb. 2. Tuberkulosemortalität nach Alter und Geschlecht pro 100000 Gleichaltrige in Bayern 1900, 1939, 1946, 1960, 1960 und 1965. Die Kreise (○) markieren die Tuberkulosesterblichkeit aller Altersklassen zusammen; diese wird zunehmend durch die Sterblichkeit in den höheren Altersklassen bestimmt!

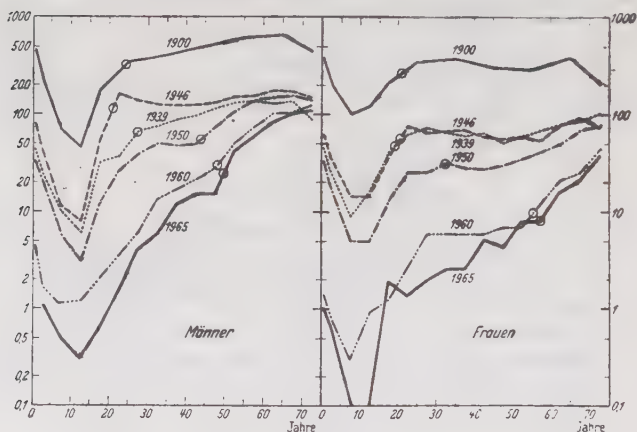


Abb. 2

Abbildung 2

Die Tuberkulosemortalität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nach Einführung der Tuberkulose-Heilmittel Streptomycin (1944) und INH (1952). Steiler Abfall der Mortalität in den dargestellten Ländern nach der Einführung der neuen Medikamente.

(Aus: Vogt, D.: Beitr. Klin. Tuberk. 136 (1966) 4).

Es sind hierbei eine Vielzahl von Faktoren beteiligt, die man zusammenfassend als Verbesserung der sozialen und wirtschaftlichen Verhältnisse, gegenüber den Kriegsjahren, bezeichnen kann. Zu diesem Komplex kommt ein wichtiger Faktor, die kausale Behandlung der Tuberkulose, hinzu. Welche Wertigkeit ihr in diesem multifaktoriellen Geschehen zukommt, ist im Nachhinein nicht zu quantifizieren.

Weiterhin ist der Sterblichkeitskurve zu entnehmen, daß sie sich nach 1952 kontinuierlich abflacht. Der erwartete Knick nach Einführung des INH blieb also aus. Ebenso scheinen sich auch die anderen Medikamente in ihrer Wirksamkeit nicht deutlich abzuzeichnen.

Daraus könnte man fast zu dem Schluß gelangen, daß die Therapie relativ wenig Einfluß auf die Mortalitätskurve hatte, daß vielmehr die sozialen Faktoren ihren Verlauf bestimmen.

Viel markanter als in Bayern ist der Einfluß der Tuberkulose-Heilmittel auf die Mortalitätskurve, wenn eine bedeutend schlechtere Ausgangssituation vorliegt, wie es z.B. in Japan der Fall war (Abb. 2).

Betrachten wir die Verhältnisse der letzten 10-15 Jahre, von 1963 bis 1973.

Während dieser Zeit gab es zahlreiche Fortschritte auf dem Gebiet der Tuberkuloseheilmittel-Entwicklung, als wichtigste sollen nur das Ethambutol und Rifampicin erwähnt sein. Bei den Männern betrug die Mortalität 1963 noch 26 und konnte bis 1973 auf 13/100 000 gesenkt werden. Das entspricht einem Abfall von 50%. Die Verhältnisse bei den Frauen liegen ähnlich (1963; 7,6, 1973 Abfall auf 4,9).

Geht man von der Voraussetzung aus, daß die sozialen Bedingungen während dieser Periode in Bayern im wesentlichen stabil geblieben sind, ist diese 50%ige Senkung hierbei als ein therapeutischer Erfolg zu werten.

Ein anderer Aspekt soll hier noch erwähnt werden. Die Anwendung von wirksamen Medikamenten bedeutete für den einzelnen Patienten eine Erhöhung der Lebenserwartung. Diese

Tatsache spiegelt sich in der Letalität wieder. Unter Letalität verstehen wir - im Gegensatz zur Mortalität - den Quotienten aus der Zahl an Tuberkulose Verstorbenen zu der Menge an Tuberkulose Erkrankten, innerhalb eines Jahres.

In welchem Ausmaß sich die Prognose für den Tuberkulösen änderte, zeigen die zwar nicht repräsentativen, so doch sehr informativen Werte von KLEE und HEILMEYER. KLEE konnte in Wuppertaler Krankenhäusern durch die Anwendung der neuen Medikamente (Thiosemicarbazon, SM,PAS) folgende Resultate erzielen:

Letalität:	1945	=	40 %
	1947	=	25,9 %
	1949	=	12,3 %
	1951	=	7,3 %
	1952	=	0,9 % (INH)

In der geringen Quote von 1952 wird seineserachtens erstmals der entscheidende Einfluß des INH wirksam. "Es besteht kein Zweifel, daß die Chemotherapie für die Besserung der Prognose bestimmend war " (KLEE⁺, 1953). HEILMEYER kam zu ähnlichen Ergebnissen. Er erreichte bei seinem Patientengut eine Letalitätssenkung von 40% auf 4% in diesem Zeitraum (DOMAGK, 1952).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden:

Die Mortalitätskurve fällt in den ersten Nachkriegsjahren bis ca. 1954 beschleunigt, danach kontinuierlich ab. Daß der Chemotherapie innerhalb dieses Rückgangs eine besondere Bedeutung zukommt, ist hochwahrscheinlich.

Für die Analyse wählten wir zwei unterschiedliche Zeiträume. Der erste fällt in die Nachkriegsepoche. Der Abfall der Sterblichkeit wird hier, neben den Tuberkulose-Mitteln, von einer Vielzahl von Faktoren bedingt.

Die letzten 15 Jahre wählten wir für die zweite Periode.

⁺) KLEE, Ph. "Tuberkulosebekämpfung und Isonicotinsäurehydrazid (INH)".
Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) 2.

Hier kann man von einer relativ stabilen sozialen Situation in Bayern ausgehen. Daß es trotzdem zu einer beachtlichen, wenn auch noch nicht befriedigenden, Senkung der Mortalität kam, dürfte in dieser Epoche den verbesserten Therapiebedingungen, sowie der Einführung neuer guter Medikamente zuzuordnen sein. Der enorme Wert der Tuberkulose-Heilmittel besteht in der Erhöhung der Lebenserwartung.

2. Prävalenz

Der Bestand ist ein ungeeigneter Parameter, um die Wirksamkeit der Medikamente zuverlässig beurteilen zu können. Er setzt sich als Punktprävalenz zusammen, aus der Gesamtzahl der vorhandenen Patienten, einschließlich der neu hinzugekommenen und der Abgänge während eines Jahres (Stichtag 31.12.). Um genaue Angaben über die Wirksamkeit der Heilmittel geben zu können, wäre es erforderlich, nur die Abgänge, die sich als Behandlungserfolg darstellen, zu extrapolieren. Das wären die Abgänge (bei den offenen Tuberkulosen), bei denen, infolge der medikamentösen Behandlung, Sputumkonversion eingetreten wäre.

Wie würde dieses praktisch aussehen? In den Bestand der offenen Tuberkulosen gehen alle bakteriologisch bestätigten Fälle ein und bleiben so lange in ihm enthalten, bis die Voraussetzungen nicht mehr erfüllt sind. Dieses wäre durch Heilung, Tod oder Konvertoren gegeben. Bei kurzdauernden, akuten Krankheiten tritt ein nennenswerter Bestand nicht auf; wesentlich ist die Erfassung der Prävalenz für chronisch schleichende Krankheiten. Bei der Tuberkulose kam es infolge der Therapie zu einem bedeutenden Gestaltwandel des Krankheitsbildes. Sie hat sich von einer chronischen, schubweise ablaufenden, zu einer oft "kurzlebigen" Infektionskrankheit entwickelt. Bei rite durchgeführter Therapie sind heute innerhalb von 6-8 Wochen mehr als 60% der Patienten bakterienfrei. Für die Prävalenz würden diese

nicht mehr die Voraussetzungen erfüllen und in den Abgängen enthalten sein. Die Statistik gibt aber keine Aufschlüsselung, ob die Abgänge aus dem überschriebenen Bestand oder, wie im obigen Beispiel, sich aus den Zugängen rekrutieren. Eine Messung des Therapieerfolges aus dieser epidemiologischen Kennziffer ist also nicht möglich. Mit den erwähnten Vorbehalten ergeben sich aus dem Verlauf der Prävalenzen von 1946-1974 einige andere beachtenswerte Aspekte (Abb. 3, 4, 5, 6). Betrachten wir den Verlauf der Mortalität und der Morbidität, so fällt eine Diskrepanz zwischen der kontinuierlichen Senkung der Mortalität und einer nur geringen Abnahme der Morbidität auf. Viele Patienten verstarben - dank der Therapie - nicht mehr an ihrer Krankheit, wurden aber auch, infolge der Unzulänglichkeiten der Therapie, zunächst nicht völlig geheilt. Sie blieben Bakterienausscheider. So ergab es sich, daß die Zahl der Sterbefälle abnahm, der Bestand sich aber deshalb vergrößerte. Die Zunahme des Bestandes von 1947 bis 1953/54 ist als indirekter therapeutischer Einfluß zu werten, auch wenn er sich aus dieser Perspektive nicht positiv gestaltete. Der Bestand folgt, wie die anderen Parameter, der rückläufigen Tendenz. Am günstigsten gestalten sich die Verhältnisse bei den Kindern. Sie hatten die höchsten Ausgangswerte nach dem Krieg. Die Prävalenzen fielen ab 1949/50 steil ab, im Gegensatz zu den Männern und Frauen. Bei diesen ist der Rückgang langsamer und kontinuierlicher.

Selbst wenn, wie wir erwähnt haben, sich eine Quantifizierung des chemotherapeutischen Effekts nicht ermöglichen läßt, manifestiert er sich besonders in einem Rückgang der offenen, bakteriell bestätigten Tuberkulosen. 1955 waren noch 20659, das entspricht 225,1 pro 100 000 Einwohner, mit einer bakteriell nachgewiesenen Lungentuberkulose registriert. 1973 dagegen nur noch 4117, auf 100 000 der Bevölkerung berechnet, sind es 37,9. Diese Veränderung muß auch als Erfolg den Tuberkulose-Heilmitteln zugerechnet werden. Zum anderen spielen bei diesem bedeutenden Rückgang der Prävalenzen auch Nomenklatur und Definition in der Tuberkulose-Statistik eine entscheidende Rolle.

Bestand

an aktiv Tuberkulosekranken

in Bayern in dem Zeitraum

von 1947 - 1974

gegliedert nach Altersgruppen

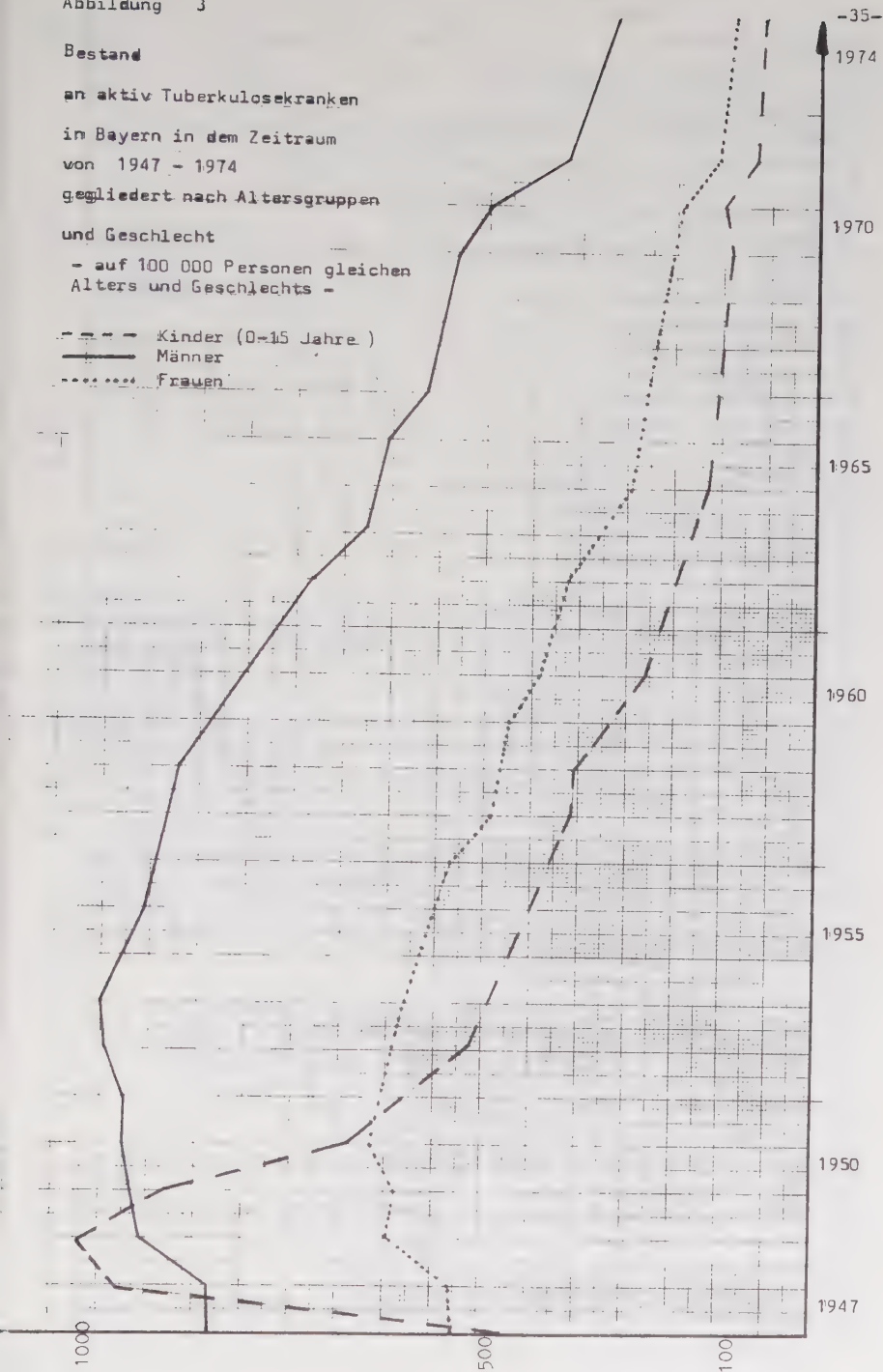
und Geschlecht

- auf 100 000 Personen gleichen
Alters und Geschlechts -

--- Kinder (0-15 Jahre)

— Männer

..... Frauen



Bestand

an aktiven Tuberkulosen

der Kinder (0-15 Jahre)

in Bayern von 1947 - 1974

- auf 100 000 Personen gleichen

Alters und Geschlechts -

1974

1970

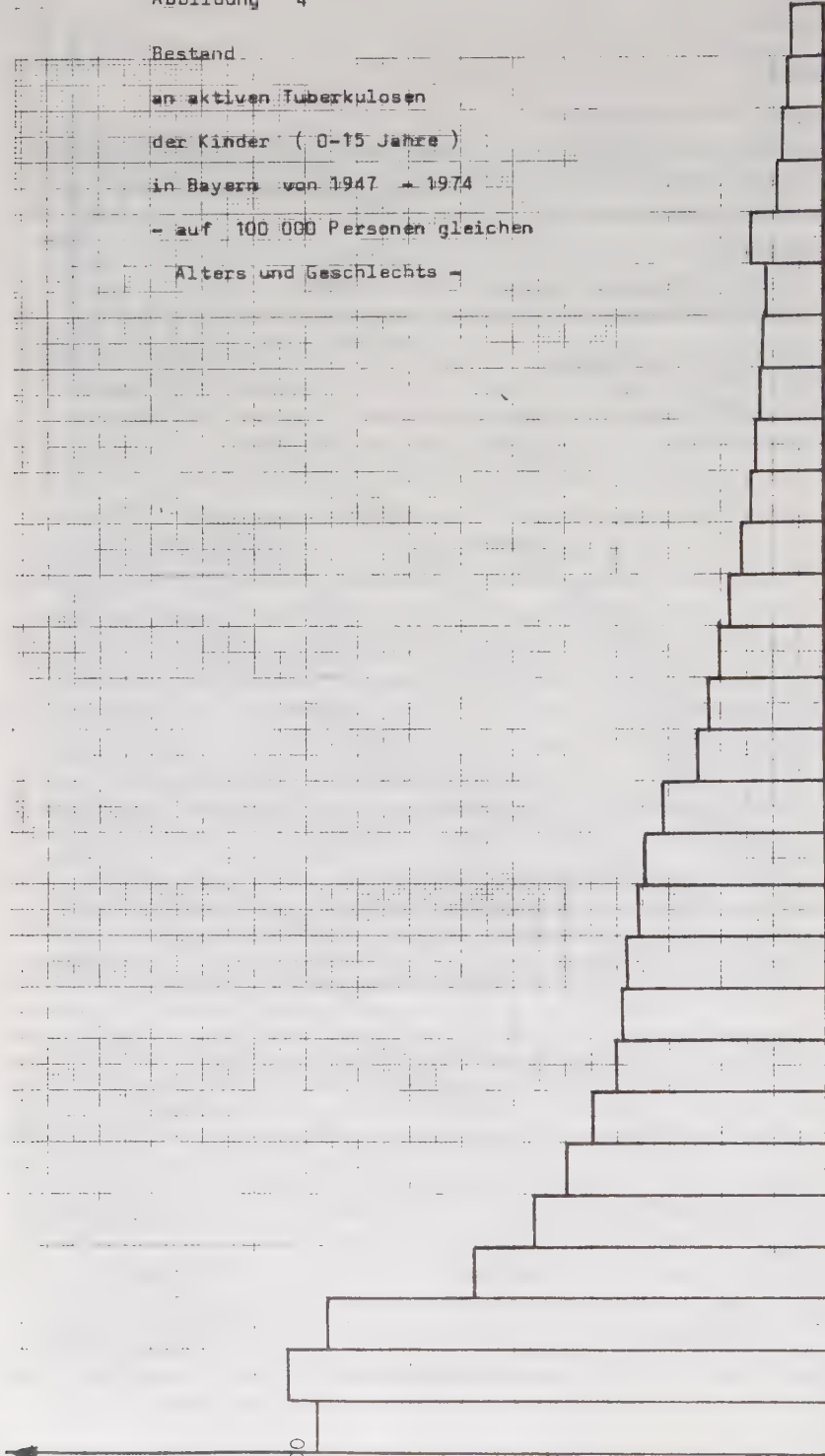
1965

1960

1955

1950

1947



Bestand

an aktiv Tuberkulosekranken in Bayern

von 1947 - 1974

gegliedert nach Geschlecht

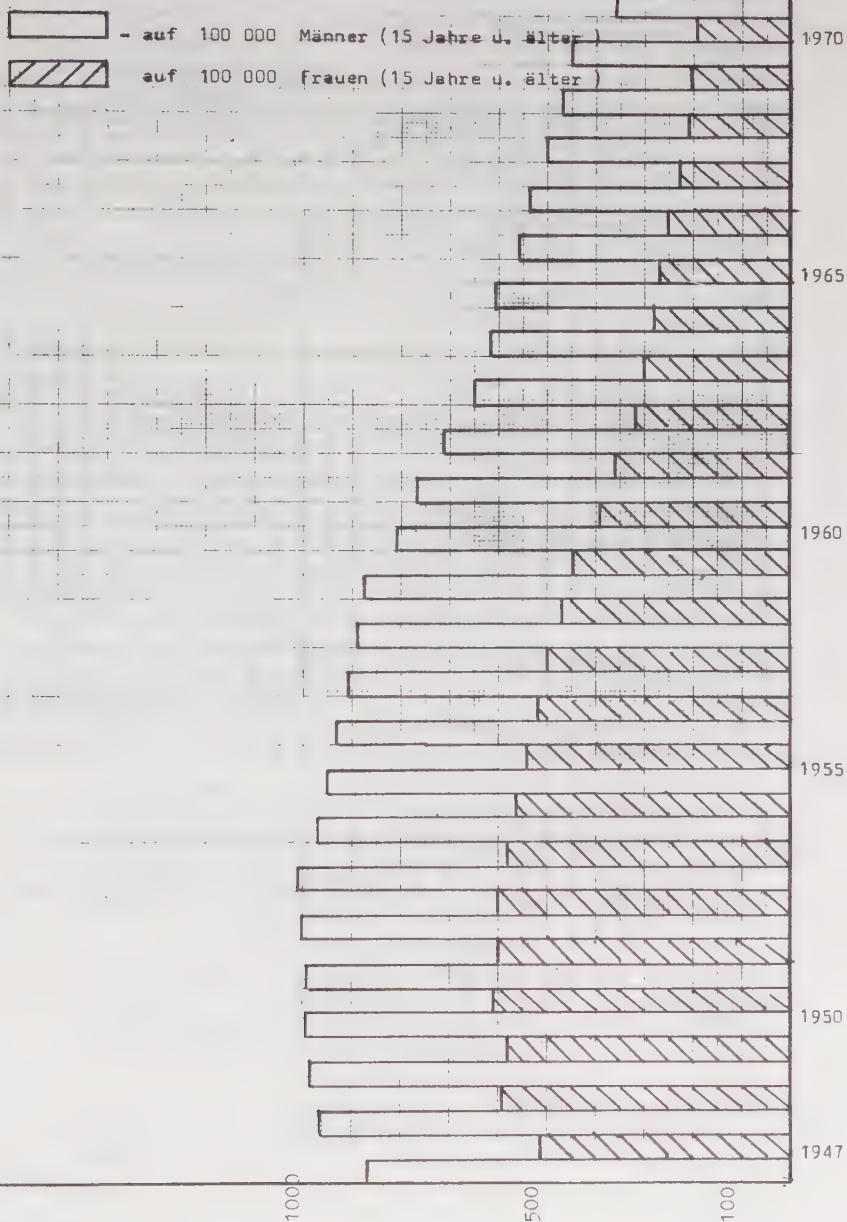


Abbildung 6

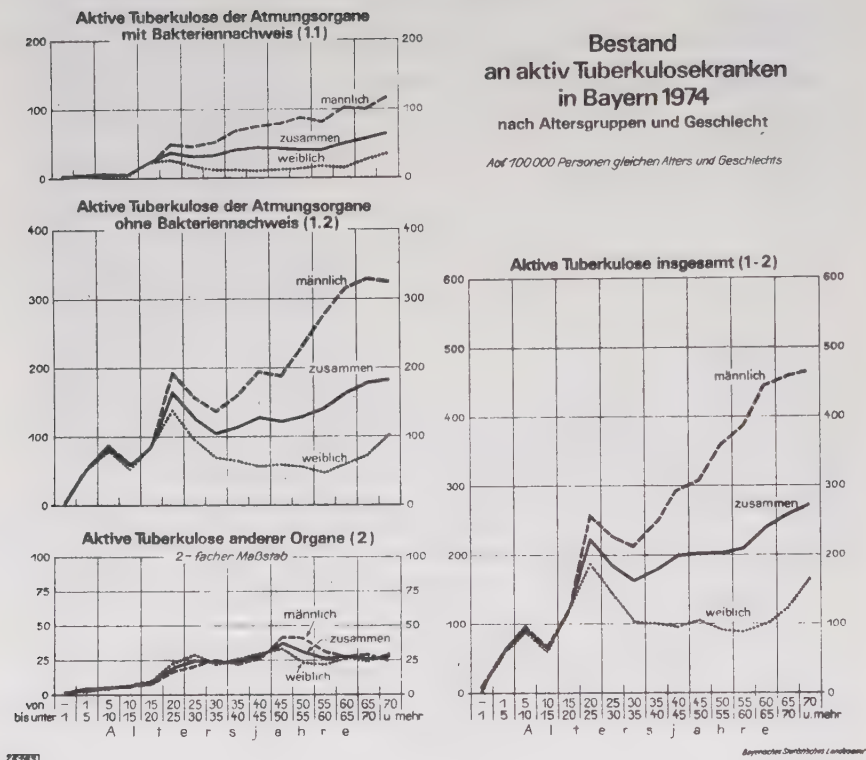


Abb. 6 zeigt den Bestand an aktiv Tuberkulosekranken in Bayern im Jahre 1974. Es fallen zwei Gipfel auf: einer in der Altersstufe 15 - 25 Jahre, der zweite bei der älteren Bevölkerung ab 60 Jahre.

Aus: "Die Tuberkulose in Bayern 1974"
Bayerisches Statistisches Landesamt

3. Inzidenz

Die Dynamik einer Krankheit vermag am besten die Inzidenz wiederzugeben. Auch für unsere Betrachtungen scheinen die "Zugänge" der geeignete Parameter zu sein. Als Zugänge werden alle Fälle innerhalb eines Jahres registriert, die erstmals oder wiederholt "aktiv" bzw. "behandlungsbedürftig" werden.

Die Zugänge der aktiven Tuberkulosen insgesamt betrugen 1974 8 153 in Bayern, das sind 43% weniger als 1960. Davon waren 6 304 Fälle als Ersterkrankungen und 1 849 Fälle als Wiederholungserkrankungen gemeldet. Die erstmals Erkrankten überwiegen mit 77% deutlich. Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick der Neuzugänge seit 1960 (Tab.4).

Für uns ist es interessant, das Reservoir, aus dem sich die Neuerkrankungen ergeben, zu untersuchen. Sie setzen sich zusammen: aus den Rückfällen, vorher therapierter oder nicht therapierter Patienten, aus manifesten Erkrankungen nach einem frischen Primäreffekt und durch Erkrankung infolge Reaktivierung alter ruhender Herde.

Wegen der besonderen pathogenetischen Zusammenhänge der Tuberkulose ist es zweckmäßig, die Zugänge in drei Gruppen zu untergliedern.

1. Zugänge durch die Anzahl der Wiedererkrankten. Ein Teil dieser Patienten dürfte schon einmal eine mehr oder minder geeignete Chemotherapie erhalten haben. Ihre Anzahl betrug 1974 im Verhältnis zu den Zugängen insgesamt gesehen 23%.
2. Zugänge an aktiver Tuberkulose, die durch Exazerbationen latenter ruhender Herde entstehen. Diese Gruppe ist ein Teil der großen Menge der tuberkulinpositiv reagierenden Bevölkerung.
3. Zugänge an aktiver Tuberkulose durch Erkrankung im Anschluß an eine Primärinfektion. Hier sind alle die

Tabelle 4

Jahr	Aktive Tuberkulose der Atmungsorgane				Aktive Tuberkulose anderer Organe		Aktive Tuberkulose insgesamt	
	mit		ohne					
	Bakteriennachweis							
	1.1)		1.2		2		1 - 2	
	Zahl	auf 100 000 d. Bev.	Zahl	auf 100 000 d. Bev.	Zahl	auf 100 000 d. Bev.	Zahl	auf 100 000 d. Bev.
1960	3 871	41	8 894	94	1 575	17	14 340	152
1961	3 534	37	8 301	87	1 569	17	13 404	141
1962	3 421	36	6 987	72	1 462	15	11 870	123
1963	3 310	34	6 867	70	1 378	14	11 555	118
1964	3 197	32	6 943	70	1 235	13	11 375	115
1965	3 306	33	7 048	70	1 317	13	11 671	116
1966	3 226	32	6 540	64	1 260	12	11 026	108
1967	3 018	30	6 158	60	1 167	11	10 343	101
1968	2 982	29	5 986	58	1 131	11	10 099	98
1969	2 702	26	6 453	62	1 030	10	10 185	97
1970	2 870	27	6 544	62	1 005	9	10 419	98
1971	2 546	24	5 795	55	969	9	9 310	88
1972	2 502	23	5 138	48	935	9	8 575	80
1973	2 760	26	4 895	45	829	8	8 484	78
1974	2 574	24	4 721	44	858	8	8 153	75

1) Von 1960 bis 1968 einschließlich der klinisch offenen Fälle von Tuberkulose der Atmungsorgane (Ib); diese Fälle sind von 1969 an der Gruppe der aktiven Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Bakteriennachweis (1.2) zugeordnet.

Zugänge an aktiv Tuberkulosekranken in Bayern seit 1960

Aus : " Tuberkulose in Bayern 1974 "

Bayerisches Statistisches Landesamt

Legende zu Tabelle 4

Neuordnung der Tuberkulose - Statistik am 1.1.1972

Diagnosegruppen der Zugänge

1. Tuberkulose der Atmungsorgane
 - 1.1. mit Nachweis von Tuberkulosebakterien
 - 1.1.1. direkt im Sputumausstrich
 - 1.1.2. in sonstigen Material oder mit anderen Methoden
 - 1.2. ohne Nachweis von Tuberkelbakterien
 - 1.2.1. Primärtuberkulose (ausgenommen Pleuritis tuberkulosa)
 - 1.2.2. Pleuritis tuberkulosa
 - 1.2.8. postprimäre Tuberkulose (ausgenommen Pleuritis)
2. Tuberkulose anderer Organe
 - 2.1. Tuberkulose der Meningen
 - 2.2. Tuberkulose des Urogenitaltraktes
 - 2.3. Tuberkulose der Knochen und Gelenke
 - 2.4. Tuberkulose der peripheren Lymphknoten
 - 2.8. Tuberkulose sonstiger Organe
3. Konvertoren

Tabelle 5

Neuzugänge an ansteckender Lungentuberkulose (Ia + Ib) in Bayern 1946-1957 nach Alter und Geschlecht (auf 100 000 Personen gleichen Alters und Geschlechts)

	Kinder	Männer	Frauen	zusammen
1946	8	185	90	100
1947	7	154	69	82
1948	5	148	61	74
1949	5	111	51	60
1950	5	106	54	60
1951	4	110	52	60
1952	4	104	47	56
1953	3	102	45	55
1954	3	88	37	46
1955	3	100	43	54
1956	2	82	34	44
1957	1	79	33	43

Kranken erfaßt, die aus der nichtinfizierten gesunden Bevölkerung stammen.

Nur in einem geringen Prozentsatz kommt es im Anschluß an eine Ansteckung mit Tuberkelbakterien auch zum Ausbruch einer Tuberkulose. Dieses Erkrankungsrisiko wird von LUKAS mit ca. 2% im Jahre 1970 angegeben.

Die Verhältnisse der drei Gruppen gestalten sich für die aktive Tuberkulose insgesamt folgendermaßen:

Die Wiedererkrankungen betragen 23%. Die Gruppe der Exazerbationstuberkulosen stellt heute den größten Anteil der Zugänge. Ihre Zahl wird auf ca. 50-70% geschätzt (LUKAS, NEUMANN, DÜGGELI). Die Ersterkrankungen aus der gesunden, tuberkulinnegativen Bevölkerung sind mit ca. 20-25% beteiligt.

Ersterkrankungen = 77%

davon	1. Erkrankung im Anschluß an eine Erstinfektion	ca. 20%
	2. Aktivierung latenter Herde	ca. 50-70%

Wiedererkrankungen = 23%.

Übertragen auf unsere Gruppeneinteilung ergibt sich folgendes Bild:

Gruppe 1	=	23%
Gruppe 2	=	50-60%
Gruppe 3	=	20%.

Wir wollen jetzt untersuchen, in welcher Weise sich der chemotherapeutische Effekt innerhalb der einzelnen Gruppe darstellt.

Gruppe 1 - Wiedererkrankungen -

In dieser Gruppe sind alle Fälle registriert, die als Wiedererkrankungen gemeldet werden. Gesondert werden diejeni-

gen ausgewiesen, die zuvor in Überwachung standen, d.h. alle Tuberkulosen ohne Bakteriennachweis, wenn keine Behandlungsbedürftigkeit besteht; weiterhin eine Wiedermanifestation frischer Herde bei vorhandenen alten Läsionen, sowie alle früher bekannten Tuberkulosen, die aber nicht im gleichen Organbereich auftreten müssen.

Die Mehrzahl der Wiedererkrankungen kommt aus der Gruppe der Überwachungsfälle. 1974 waren es 1917 von insgesamt 2049.

Insgesamt ist diese Gruppe relativ inhomogen. Wesentlich für uns ist die Tatsache, daß hier eben auch die Fälle erfaßt sind, die vorher einer Behandlung zugeführt waren. Wir erhalten also indirekt eine Aussage über die Dauerbehandlungsergebnisse, über die Qualität der durchgeführten Chemotherapie.

1974 stellt diese Gruppe ein Viertel der Zugänge an behandlungsbedürftigen Tuberkulosen insgesamt. Die gleichen Relationen liegen für die Tuberkulose der Atmungsorgane vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Wiedererkrankung ist ca. 10-15mal höher als erstmals an einer Tuberkulose zu erkranken. Untersuchungen NEUMANN's ergaben, daß die Männer um 60% mehr gefährdet sind als Frauen. Er stellte dabei fest, daß das Risiko - bei vorher behandelten Patienten - eng mit der Qualität der durchgeführten Therapie korreliert, jedoch nicht zum Verhältnis der männlichen und weiblichen Patienten. Für gut behandelte Patienten - Kombinationstherapie ausreichender Dosierung und Dauer - ist die Wahrscheinlichkeit wiederzuerkranken wesentlich geringer. Im Verhältnis zu Neuerkrankungen liegt sie nur 2-3mal so hoch.

Wir sehen, daß durch eine gute Behandlung die Möglichkeit gegeben war, und weiter gegeben sein wird, den Anteil der Zugänge aus dieser Gruppe zu senken.

Wir sehen auch, daß hier eine Anzahl von Patienten erfaßt sind, die aller Wahrscheinlichkeit nach in den 50er Jahren behandelt wurden und jetzt wiedererkranken. Sicher kommt hier das Ergebnis einer unzureichenden Therapie zu Beginn der Chemotherapie-Ära zum Ausdruck. Die neuen Therapiekenntnisse und die

neuen Medikamente werden den Rückgang in dieser Gruppe, und damit beiden Zugängen allgemein weiterhin positiv gestalten können.

Gruppe 2 - Manifestation der Tuberkulose durch Exazerbation latenter ruhender Herde -

Diese Gruppe rekrutiert sich aus den Fällen, bei denen es durch Exazerbation latenter Herde zur Manifestation der Krankheit kommt. Sie stellt mit ca. 50-70% die größte Zahl der Zugänge überhaupt. Die latent Infizierten kommen aus der großen Menge der tuberkulinpositiven Bevölkerung.

- Schätzungen für die Bundesrepublik ergeben, sie können auf den Freistaat Bayern übertragbar sein, daß ca. 40-50% der Bevölkerung durchseucht ist. Untersuchungen, durchgeführt von der Gesundheitsbehörde München, der Regierung von Oberbayern und der "Tuberculosis Surveillance and Research Unit" haben erbracht, daß die Durchseuchung der 6-14jährigen in München und Oberbayern von 5% 1968 auf 2,8% im Jahre 1972 abgefallen ist. -

Für die Fälle der Gruppe 2 dürfte kaum die Möglichkeit bestehen, den Zeitpunkt der Infektion zu eruieren. Bei der Mehrzahl der Älteren Bevölkerung muß angenommen werden, daß die Primärinfektion noch bereits vor Einführung der Chemotherapie erfolgt ist.

Auf die Zahl dieser Neuzugänge kann sich die Tuberkulose-therapie bisher nicht ausgewirkt haben. Es sei denn, man unterzieht alle tuberkulinpositiven Personen einer präventiven Chemotherapie. Dieses Vorhaben ist allerdings utopisch.

Gruppe 3 - Erkrankungen nach Erstinfektion

Diese Gruppe vereinigt alle Fälle, bei denen es sich um Erstmanifestationen nach frischen Erstinfekten handelt, d.h. anders formuliert, alle die Patienten, die sich heute irgend-

wann, irgendwo infizieren, um im Anschluß daran zu erkranken. Nach unserer Schätzung dürfte der Anteil dieser Zugänge bei ca. 20-25% in Bayern liegen (LUKAS 1970, ALTER, KLAUSING 1974).

Die Möglichkeit, sich zu infizieren, d.h. das Infektionsrisiko, hat sich innerhalb der letzten 25 Jahre enorm verringert, wie noch genauer auszuführen sein wird. Dabei kommt der Therapie insofern eine besondere Bedeutung zu, als sie die Fähigkeit besitzt, erfaßte Infektionsquellen zu eliminieren. Das Keimangebot verringert sich, die Möglichkeit der Bevölkerung, mit Tuberkelbakterien in Kontakt zu kommen und sich zu infizieren, wird gesenkt. Diese Tatsache muß sich deshalb in dieser Gruppe besonders deutlich auswirken.

Einen exakten statistischen Beweis zu führen, ist leider nicht möglich, da eine statische Erfassung dieser Gruppe nicht vorliegt. Die ausgewiesenen Ersterkrankungen umfassen sowohl die Erstmanifestation nach frischer Primärinfektion, sowie auch die Ersterkrankung nach langer zurückliegender Infektion. Zum anderen wäre eine regelmäßige Bestimmung der Tuberkulinproben in der gesamten bayerischen Bevölkerung Voraussetzung für die statistische Untergliederung, was natürlich nicht zu realisieren ist.

Zum Abschluß soll der Verlauf der Bayerischen Neuzugangskurve von 1946 bis 1974 betrachtet werden (Abb. 7, 8). Wie die anderen epidemiologischen Indizes sind auch die Zugänge rückläufig. 1973 ergibt sich eine Besonderheit. Es kommt zum Anstieg von ca. 10% bei den bakteriell bestätigten Lungentuberkulosen. Die Inzidenz der offenen ansteckungsfähigen Tuberkulose der Atmungsorgane steigt von 23 (1972) auf 26 (1973) an und erreicht damit den Stand von 1969! Das mag teilweise in einer verfeinerten Diagnostik begründet sein, teilweise kommt hier vielleicht auch ein statistischer-methodischer Einfluß hinzu (durch die Änderung der Tuberkulose-Statistik 1972). Ob die Begründung damit erschöpft ist, soll hier nicht

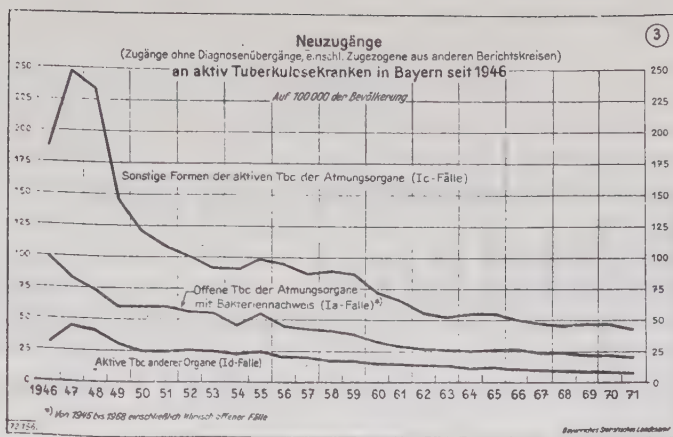


Abb. 7

Abbildung 7 zeigt die Entwicklung der Zugänge von 1946- 1971 in Bayern (Bayerisches Statistisches Landesamt)
(1971 Änderung der Tuberkulose - Statistik, dem weiteren Verlauf der Zugänge bis 1974 siehe Abb. 8)

1946 / 47 kommt es zu einem Anstieg der Zugänge an aktiver Tuberkulose der Atmungsorgane. Ab 1948 kontinuierlicher Abfall der Neuzugänge der offenen und geschlossenen aktiven Tuberkulosen der Atmungsorgane .

Diagnosegruppen der Neuzugänge bis 1971

(Die Definitionsänderung 1971 ist der Legende zu Tbl. 4 zu entnehmen)

- | | |
|-----|---|
| I a | Bakteriologisch offene Tuberkulosen der Atmungsorgane |
| Ib | Klinisch offene Tuberkulosen der Atmungsorgane |
| Ic | Aktiv geschlossene Tuberkulosen der Atmungsorgane |
| Id | Aktive Tuberkulosen anderer Organe |
| | |
| IIa | Inaktive Tuberkulosen der Atmungsorgane |
| IIb | Inaktive Tuberkulosen anderer Organe |
| IIc | Umgebungsgefährdete |
| IId | Unentschiedene Diagnosen |
| | |
| III | Nichttuberkulöse Erkrankungen der Atmungsorgane |
| | |
| V | M. Boeck (Sarkoidose) |

Abbildung 8

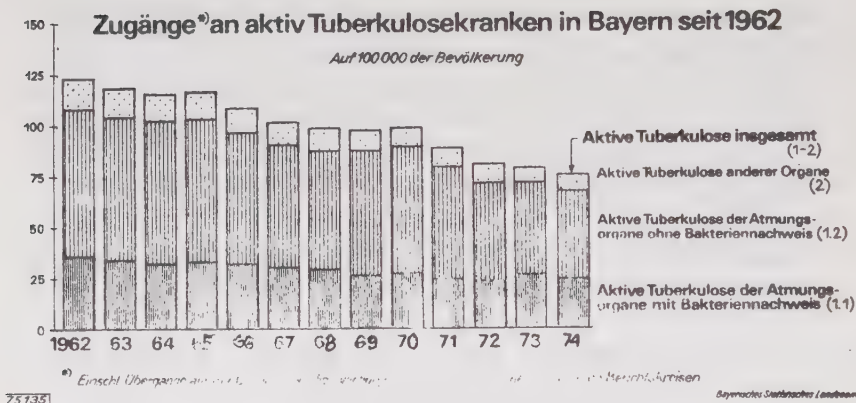
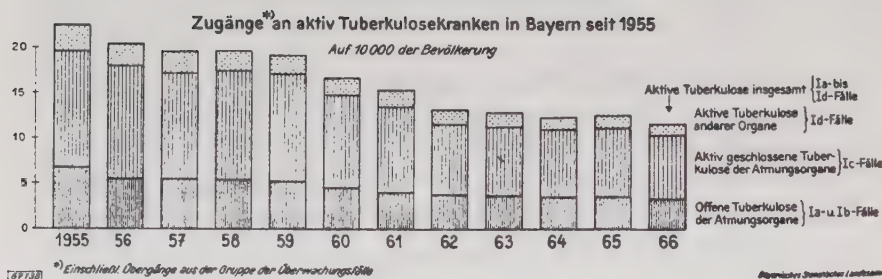


Abbildung 8

Abbildung 8 zeigt die Entwicklung der Zugänge an aktiven Tuberkulosen in Bayern von 1955 - 1974. Die offenen Tuberkulosen (1.1.) zeigen seit 1969 eine gewisse Stagnation in ihrem Rückgang.

Aus: "Die Tuberkulose in Bayern"

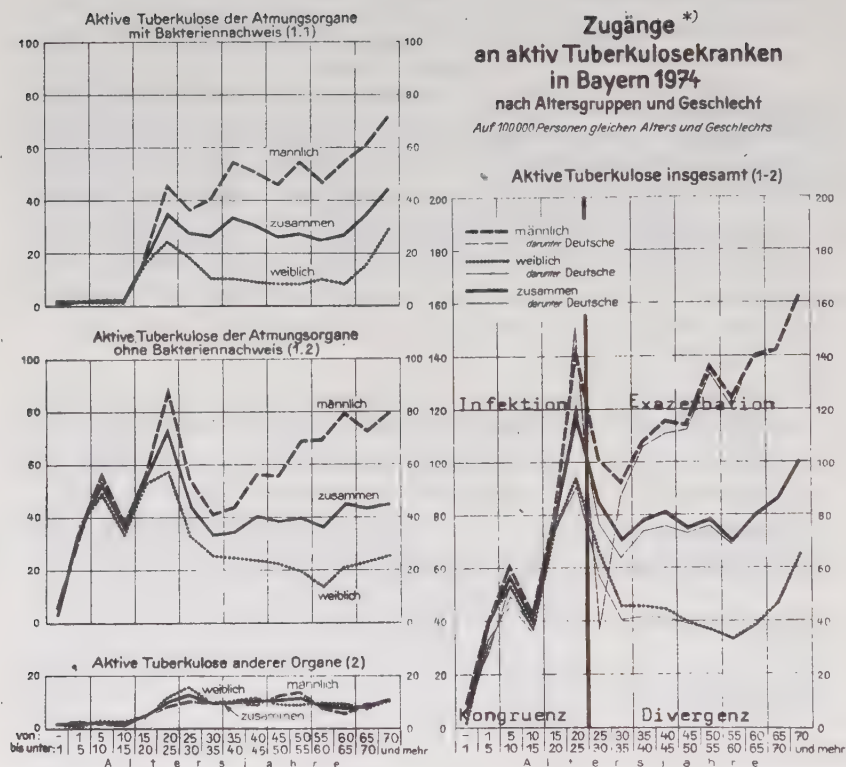
Bayrisches Statistisches Landesamt

ausdiskutiert werden. Eines zeigt die Zunahme der bakteriell bestätigten Fälle jedoch, die Tuberkulose als Infektionskrankheit sollte heute trotz aller hervorragenden therapeutischen Möglichkeiten nicht unterschätzt werden!

Die bakteriell bestätigte Tuberkulose der Atemorgane - die epidemiologisch wichtigste Gruppe - ist, von einigen Schwankungen abgesehen, seit ca. einem Jahrzehnt unverändert geblieben. 1974 erreichte sie - nach dem Anstieg des Vorjahres - erst den Wert von 1971 wieder. Im Vergleich zum Vorjahr konnte sie nur geringfügig um 7% gesenkt werden (Abb. 8, 9). Den Verlauf der Zugänge der aktiven Tuberkulosen von 1955-1974 zeigen die Säulendiagramme (Abb. 7).

Die Zugangskurven zeigen außerdem, daß sich die Geschlechterverteilung nicht änderte. Das männliche Geschlecht besitzt - wie auch schon 1950 - eine erhöhte Anfälligkeit, zu erkranken. Das gilt sowohl für die aktiven Tuberkulosen insgesamt, wie auch für die bakteriell bestätigten und nicht-bestätigten Lungentuberkulosen.

Abbildung 9



*) Einschließlich Übergangs aus der Gruppe der Überwachungsfälle, ohne Zugänge aus anderen Berichtskreisen.

Bayerisches Statistisches Landesamt

Abbildung 9 zeigt die Zugänge an Tuberkulosekranken in Bayern 1974. Bei der Altersverteilung ist der Gipfel der 15- 25 jährigen auffällig . Die Erkrankungen der bis 25 jährigen sind vorwiegend durch Neuinfektionen verursacht. Die Geschlechter verhalten sich dabei kongruent, mit geringem Überwiegen des männlichen Geschlechts. In den höheren Altersklassen überwiegen die Exazerbationen. Man sieht eine deutliche Divergenz bei der Geschlechterverteilung. Das männliche Geschlecht ist ungleich häufiger betroffen als das weibliche.

Aus : Bayerisches Statistisches Landesamt

4. Infektionsrisiko

Das Infektionsrisiko stellt einen wesentlichen Parameter dar, um den Einfluß der Tuberkulose-Heilmittel auf die Epidemiologie bewerten zu können.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Population, Tuberkelbakterien aufzunehmen und sich somit zu infizieren, hängt von der Zahl der bestehenden Infektionsquellen ab. Denn nur der Infizierte kann erkranken, und nur der Erkrankte kann wiederum als Streuquelle infizieren.

Die Bedeutung wirksamer Tuberkulosebehandlung ist heute darin zu sehen, daß durch sie die Möglichkeit besteht, den Infektionszyklus der Tuberkulose zu unterbrechen. Ihr Angriffspunkt ist die Infektionsquelle, der Bakterienausscheider. Seit der erfolgreichen Bekämpfung der Rindertuberkulose muß man sich bewußt sein, daß heute fast ausschließlich der tuberkulöse Mensch als Infektionsquelle existiert. Die moderne Tuberkulosetherapie hat - wie schon im pharmakologischen Teil erwähnt - die Fähigkeit, innerhalb eines kurzen Zeitraumes eine Sputumkonversion von 95% zu erzielen, den Patienten somit permanent nicht infektiös zu machen. Dadurch muß sich das Keimangebot, das Reservoir neuer Infektionen, logischerweise ebenfalls vermindern. Auch wenn man in Betracht zieht, daß zwischen Beginn der Erkrankung, Diagnose und Behandlung einige Zeit vergeht, der Patient während dieser Zeit seine Bakterien streuen kann.

Das Infektionsrisiko lag im Vorkriegsdeutschland 1939 bei 3,3%. Es verdoppelte sich infolge des 2. Weltkrieges auf 6% im Jahr 1949, bezogen auf die Bundesrepublik. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann angenommen werden, daß es auch im Freistaat Bayern auf etwa den gleichen Wert von 5-6% 1949 angestiegen war.

Durch die Reduktion der Infektionsquelle ist das Risiko

kontinuierlich zurückgegangen. Für 1972 wurden in Bayern Werte von 0,16-0,1% ermittelt. Für Oberbayern ergab die letzte Testung im Dezember 1973 0,07%. Da regionale Unterschiede innerhalb der einzelnen Regierungsbezirke Bayerns existieren, liegt dieser Wert für das Bundesland etwas zu gut. Mit hinreichender Wahrscheinlichkeit darf aber ein Infektionsrisiko von unter 0,1% angenommen werden.

Hier noch einmal eine Übersicht der Zahlen!
Infektionsrisiko in Bayern:

1939	=	3,3 %	
1949	=	5-6 %	
1972	=	0,16 - 0,1 %	
1973	=	0,07 %	Oberbayern
1974	=	0,1 %	München-Stadt
1974	=	0,07 %	Schwaben
1976	=	0,07 %	Unterfranken

Das Infektionsrisiko liegt derzeit in den geprüften Regierungsbezirken bei 0,07 % und zeigt fallende Tendenz.

Dieser dargestellte Rückgang der Infektionswahrscheinlichkeit ist auf eine Verminderung der Infektionsmöglichkeiten zurückzuführen, d.h. auf eine Reduktion der Keimquellen. Diese sind aber direkt durch die Chemotherapie zu beeinflussen, wie oben gezeigt wurde. Man kann also mit Sicherheit behaupten, daß gerade die Senkung des Infektionsrisikos ein wesentlicher Erfolg der Chemotherapie ist.

Die geringere Infektionswahrscheinlichkeit führt bei allen Altersgruppen zu einer entsprechenden Senkung der Erkrankungen an Primärtuberkulosen und an Superinfektionen. Epidemiologisch ausgedrückt bedeutet dieses eine Abnahme an Zugängen, wie es im vorhergehenden Kapitel ausführlich dargestellt wurde. Bezogen auf die Altersverteilung ist die Reduktion bei den Tuberkulosen im Kindesalter besonders ausgeprägt, da sie am meisten von den verbesserten Verhältnissen profitieren (vgl. Abb. 10 und Tab. 5). Außerdem kommt

Neuzugänge an Aktiv-Tuberkulösen in Bayern 1946 bis 1964

ausgeschieden nach Kindern (0 bis unter 15 Jahren), Männern u. Frauen

(Berechnet auf 10000 der entsprechenden Bevölkerungsgruppen)

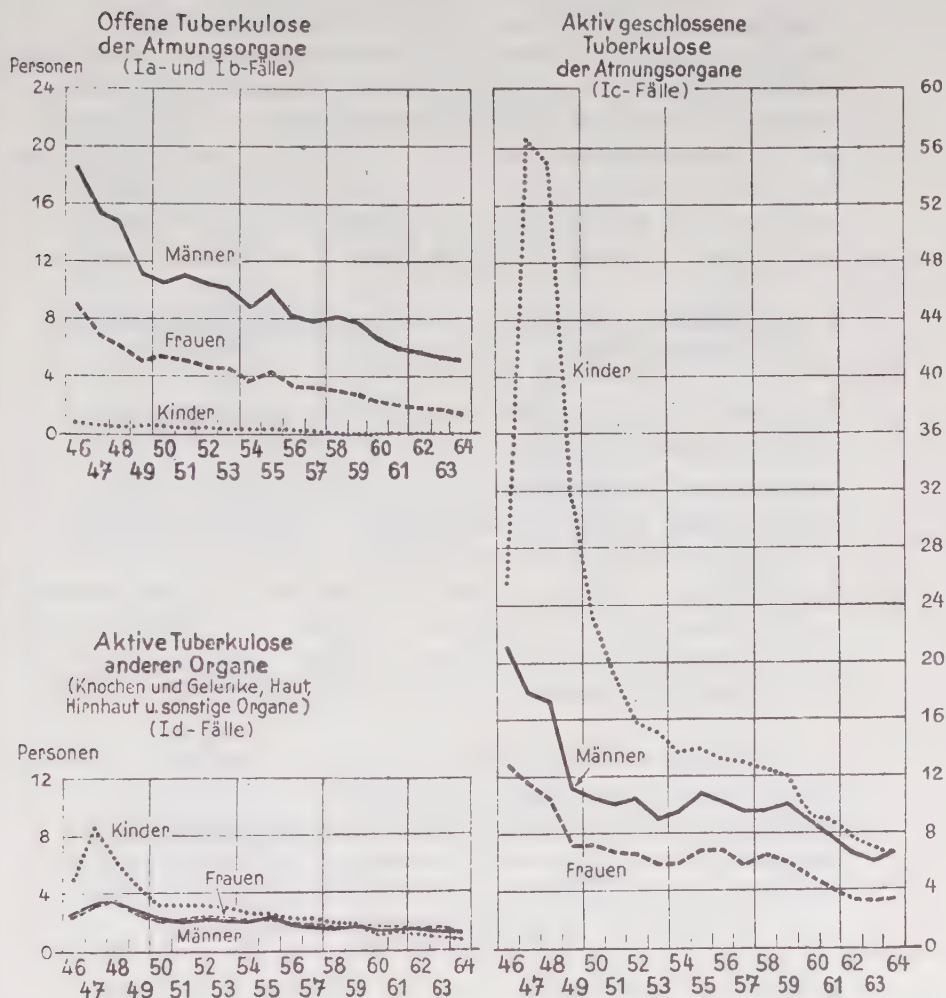


Abbildung 10

zeigt die Neuzugänge der Kinder von 1946 - 1964 in Bayern. Es wird der starke Abfall der aktiv geschlossenen Tuberkulösen deutlich in den Jahren von 1946 - 1952. Die offene Tuberkulösen sind sehr gering, ebenso die extrapulmonalen Manifestationen.

es zu einer relativen Zunahme der Alterstuberkulose, da hier die Primärinfekte wesentlich seltener sind.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß der Effekt wirksamer Tuberkulose-Heilmittel, über das Infektionsrisiko, die anderen epidemiologischen Parameter indirekt ebenfalls beeinflußt. Am deutlichsten spiegelt er sich bei den Primärtuberkulosen und bei den Kindertuberkulosen wieder. Da dieser Effekt jedoch mit einer gewissen Verzögerung wirksam wird, ist er aber für die Zukunft umso bedeutungsvoller.

5. Der chemotherapeutische Effekt auf die Altersverteilung der Tuberkulosen

Interessant ist die Altersverteilung der aktiv Tuberkulösen in der Zugangskurve Bayerns (Abb. 9 und 11).

Entgegen dem allgemeinen Abwärtstrend wird hier ein Anstieg bei den 15-25jährigen Frauen und Männern sichtbar, wenn wir die Inzidenzen von 1965 und 1974 vergleichen (Tab. 6 und Abb. 11). Außerdem zeigen sich innerhalb der Regierungsbezirke beachtliche Differenzen, die bis zu 200% Schwaben zu Niederbayern betragen können (Schwaben 44,6; Niederbayern 119,2; Erkrankte an aktiver Tuberkulose, Alter 15-20 Jahre).

Der Altersgipfel der 60-70jährigen steigt weniger steil an. Er hat sich in die höheren Jahrgänge, 70 und älter, verlagert. Hier kommt die allgemein höhere Lebenserwartung zum Ausdruck, wiewohl auch die zunehmende Überalterung der Bevölkerung. Insgesamt muß die Verschiebung der Tuberkulose ins hohe Alter wohl als "Kohortenphänomen" gedeutet werden.

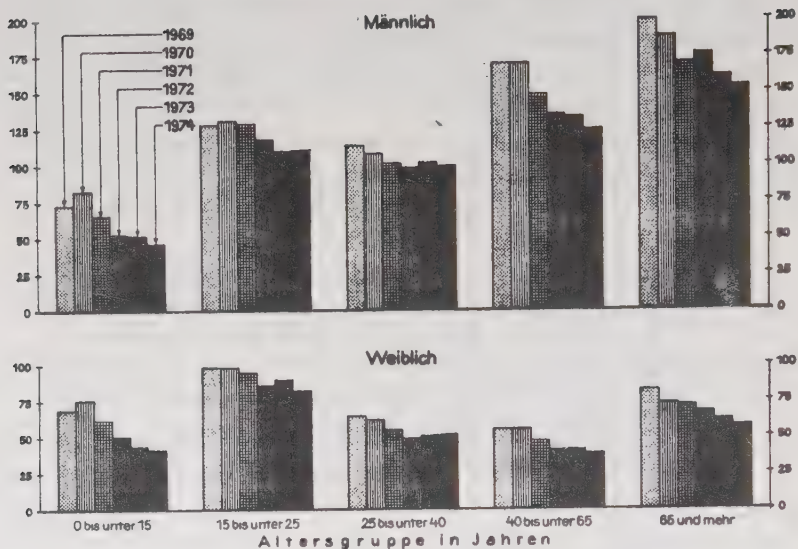
Geht man von der Tatsache aus, daß die Tuberkulosen der älteren Patienten überwiegend Exazerbationen und Wiedererkrankungen sind, so muß man erwarten, daß der Einfluß der Medikamente besonders bei den Jüngeren sichtbar wird. Diese Erwartung wird bestätigt, wenn man die Tuberkulosemorbidität

Tabelle 6

Zugänge der aktiven Tuberkulosen der 15-25jährigen in Bayern von 1965-1974
(Auf 100 000 Personen gleichen Alters und Geschlechts)

Jahr	Tuberkulose der Atmungs- organe mit Bakterien- nachweis (1.1.)			Tuberkulose der Atmungs- organe ohne Bakterien- nachweis (1.2.)			Aktive Tuberkulosen (1. - 2.)		
	männl.	weibl.	zusammen	männl.	weibl.	zusammen	männl.	weibl.	zusammen
1965	30	19	24	67	45	56	104	76	90
1966	30	17	24	60	43	51	99	70	85
1967	32	21	27	65	47	56	108	79	94
1968	33	23	28	69	56	62	110	88	99
1969	33	23	28	87	63	75	127	98	113
1970	35	25	31	92	67	80	138	101	120
1971	34	22	29	86	62	75	129	95	112
1972	33	23	28	78	54	66	118	86	102
1973	32	26	29	73	56	66	110	90	100
1974	32	20	27	72	55	66	111	83	97

**Zugänge^{a)} an aktiv Tuberkulosekranken
in Bayern seit 1969 nach Altersgruppen und Geschlecht
Auf 100 000 Personen gleichen Alters und Geschlechts**



^{a)} Einschl. Übergänge aus der Gruppe der Überwachungsfälle, ohne Zugezogene aus anderen Berichtskreisen

Bayrisches Statistisches Landesamt

Abbildung 11

Abb. 11 zeigt die Entwicklung der Neuzugänge der aktiven Tuberkulosen nach Alter und Geschlecht. Auffallend ist die Altersgruppe der 15-25jährigen. Entgegen dem allgemeinen Abwärtstrend kommt es hier zu einem geringen Anstieg der Tuberkulosekranken.

Aus: "Die Tuberkulose in Bayern" Bayerisches Statistisches Landesamt

der Kinder der vergangenen 25 Jahre verfolgt. Die Verhältnisse bis 1964 sind der Abb. 10 zu entnehmen.

Die offenen Lungentuberkulosen der 0-15jährigen spielen eine geringe Rolle (siehe auch Tab. 5 und Abb. 10). Auffallend ist der steile Gipfel in dieser Altersklasse bei den aktiv geschlossenen Lungentuberkulosen, der 1947-1949 (zu diesem Zeitpunkt gab es Zulagekarten für Tuberkulosekranke) seinen Höhepunkt erreichte, um dann bis 1953 sehr steil abzufallen. Der weitere Rückgang gestaltete sich mehr kontinuierlich.

Bis Mitte der 60er Jahre war ein Angleich an die Inzidenzen der Erwachsenen erfolgt. Die Relationen 1974 zeigt die Abb. 9. Epidemiologisch - nicht klinisch - gesehen haben die Zugänge der bakteriell bestätigten Lungentuberkulosen nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Ihr Anteil betrug bei den Knaben 2/100.000 und bei den Mädchen 1/100.000 der Bevölkerung. Die behandlungsbedürftigen Tuberkulosen ohne nachgewiesene Bakterien zeigen einen Gipfel der 5-10 jährigen, der sich aber zunehmend abflacht (Abb. 9).

Wir kommen zu folgenden Feststellungen:

1. Der Rückgang der Tuberkulose erfolgt in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich.
2. Bei den höheren Altersklassen (älter als 65 Jahre) ist er geringer als bei den Jüngeren (älter als 15 Jahre).
3. Die stärkste Reduzierung erfolgt bei den 0-15jährigen mit ca. 90-95%.

Ihre Kurve zeigt besonders von 1947-1954 den stärksten Abfall. In der Nachkriegszeit spielen andere fremde Faktoren zusätzlich eine Rolle, wie die schon erwähnten Zulagekarten und Essenmarken für Tuberkulosekranke. Im Gegensatz dazu verlaufen die Kurven der mittleren und älteren Jahrgänge wesentlich flacher.

4. In den letzten Jahren kommt es zu einer fraglichen Zu-

nahme der aktiven Tuberkulosen bei den 15-25jährigen (siehe Tab. 6 und Abb. 11).

Aufschlußreich ist es, die Ursachen des unterschiedlichen Rückgangs zu analysieren. Ein wichtiger Aspekt bei der Reduzierung der Zugänge ist die Verringerung des Infektionsrisikos (siehe Kap. 5.2.4.).

Die Wahrscheinlichkeit, nach einer Infektion zu erkranken, ist bei den Nichtinfizierten ganz wesentlich höher als bei den schon tuberkulös Infizierten. Hier besteht ein gewisser Superinfektionsschutz.

Die Folge ist, daß infolge der verminderten Infektionswahrscheinlichkeit die Primärtuberkulosen abnehmen. Wie wir schon dargestellt haben, ist der Anteil der Primärtuberkulosen bei den jüngeren Jahrgängen wesentlich höher als bei den mittleren und älteren Jahrgängen. Die Abnahme des Infektionsrisikos bedingt somit die Verminderung der Tuberkulosen der Kinder und der jungen Erwachsenen.

Gehen wir von der Voraussetzung aus, daß die Chemotherapie durch ihre Heilungspotenz einen bestimmten Anteil an der Reduktion des Infektionsrisikos hat, dürfen wir schlußfolgern, daß sich der medikamentöse Einfluß vor allem auch in der Abnahme der Tuberkulosen der 0-15jährigen darstellt.

Der wesentlich flachere Rückgang bei den Erwachsenen geht weniger über den Mechanismus des Infektionsrisikos. Hier spielen vielmehr die Häufigkeit endogener Exazerbationen eine Rolle, auf die die Chemotherapie keinen präventiven Einfluß hat. Die Abb. 12 zeigt die Altersverteilung bei den postprimären Tuberkulosen.

Auf die Bedeutung dieser endogenen Exazerbationen geht BLAHA (1975) ein. Eine epidemiologische Bewertung dieser Gruppe kann nur erfolgen, wenn man an den Ausgangspunkt der Betrachtungen das gegenwärtig gültige Infektionsrisiko stellt.

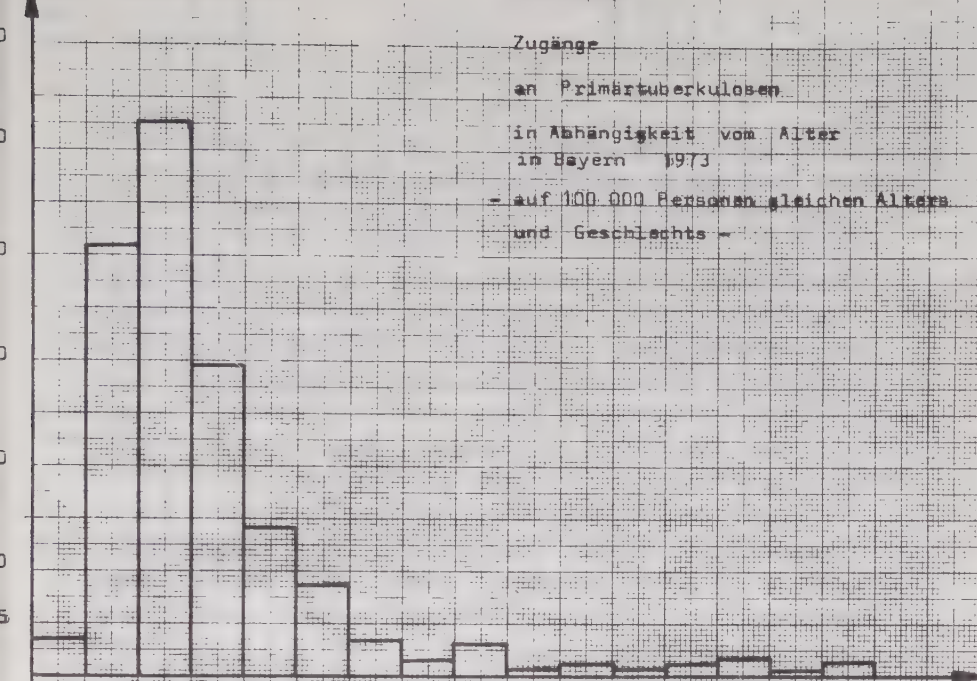
Die erhöhte Morbidität der Erwachsenen, die über dem, aus

Zugänge

an Primärtuberkulosen

in Abhängigkeit vom Alter

in Bayern 1973

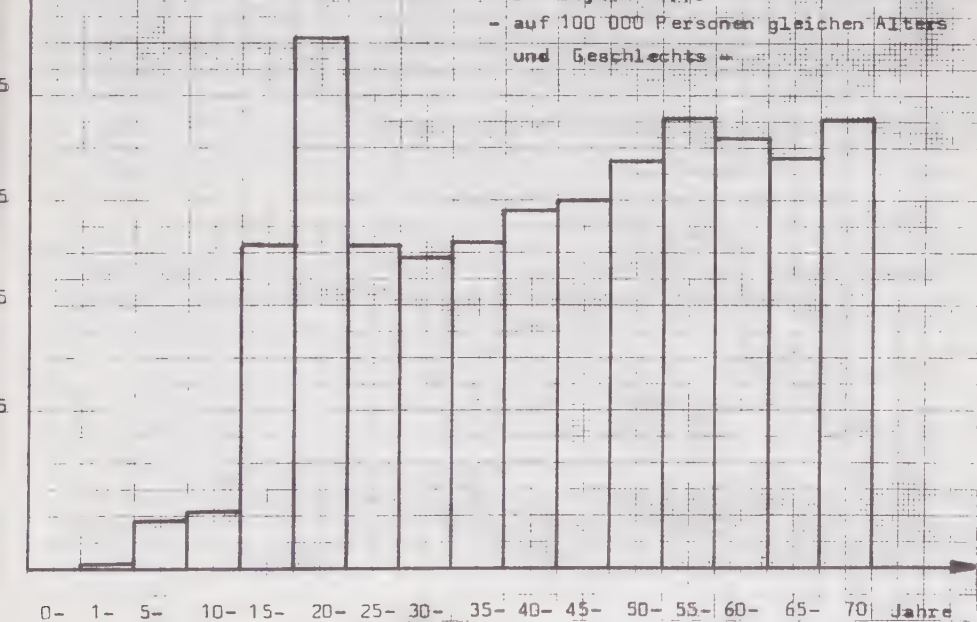
- auf 100 000 Personen gleichen Alters
und Geschlechts -

Zugänge

an postprimären Tuberkulosen

in Abhängigkeit vom Alter

in Bayern 1973

- auf 100 000 Personen gleichen Alters
und Geschlechts -

dem aktuellen Infektionsrisiko berechneten Werten liegt, ist somit überwiegend durch die erhöhte Anzahl der endogenen Exazerbationen in diesen Altersklassen zu erklären.

Bei der Gruppe der Heranwachsenden sind zwei Aspekte von Bedeutung. Die heute 20-30jährigen sind in einer Zeit geboren, wo die Wahrscheinlichkeit, sich zu infizieren, noch nicht sehr klein war. Gleichzeitig profitieren sie aber auch von der langsamen Retardierung der Durchseuchung. Der Infektionszeitpunkt verschiebt sich.

In dieser Gruppe kommt es neben postprimären Tuberkulosen zu Erstinfektionen mit klinischer Manifestation. Der verlagerte Infektionszeitpunkt führt vermehrt zu Späterstinfektionen. Nach Beobachtungen von HAEGI und OTT neigt der Späterstinfekt dazu, eine erhöhte Anzahl von Sofort-erkrankungen zu stellen.

Die Aktivierung alter Herde und die relative Häufigkeit der Sofort-erkrankungen nach Späterstinfekten erklären teilweise den Gipfel in der Zugangskurve. Zugleich aber auch, daß die Chemotherapie hier nur bedingt wirksam werden konnte.

6. Chemotherapeutischer Einfluß auf die Pleuritis exsudativa (tuberculosa)

Noch ein anderer Aspekt soll unsere Anschauung, daß sich der epidemiologische Einfluß bei den Primärtuberkulosen am ausgeprägtesten zeigt, unterstützen.

Von den tuberkulösen Manifestationen ist die Pleuritis exsudativa (tuberculosa) heute wohl die häufigste Erscheinungsform des tuberkulösen Erstinfekts (DZK)^{+) Die Pleuritis tuberculosa tritt auf:}

1. vorwiegend im Zusammenhang mit dem Erstinfekt,
2. im Rahmen einer hämatogenen Streuung,
3. gelegentlich auch als Begleiterkrankung einer bestehenden Tuberkulose.

+) DZK: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose.

Heute geht der Anteil des tuberkulösen Pleuraergusses zu Gunsten anderer Krankheiten - im höheren Alter zu Gunsten des Carcinoms - zurück. Eine Ausnahme bildet hierbei lediglich die Altersgruppe bis zu 30 Jahren.

Durch die Verschiebung des Primärinfektionszeitpunktes, von dem Kinder- in das Adoleszentenalter, gewinnt die initiale Pleuritis tuberculosa an Bedeutung, besonders bei den Heranwachsenden (siehe Abb. 13). Bei Kleinkindern kommt es selten zu einem Pleuraerguss tuberkulöser Ursache. 1972 erkrankte kein Kind bis 5 Jahre, und 1973 wurden nur zwei Erkrankungen diagnostiziert.

Bei den unter 30jährigen mit Pleuraerguss steht die Tuberkulose mit 50% an erster Stelle der Ursachen. Bei älteren Jahrgängen ist die mykobakterielle Genese nur in 20% vertreten.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Pleuritis exsudativa tuberculosa als Index für eine Sofortterkrankung nach einem Erstinfekt gilt. Sie hat besonders bei den Heranwachsenden als Initialzeichen einer Tuberkulose Bedeutung.

In diesem Zusammenhang soll auf die Bedeutung des Tuberkulinbefundes hingewiesen sein. Eine Beurteilung der Pleuritis tuberculosa ohne Wissen der Tuberkulinreaktion ist nicht möglich, bis auf die sehr seltene Ausnahme, daß die Pleuritis so zeitig mit dem Erstinfekt zusammenfällt, daß eine Konversion noch nicht stattgefunden hat.

Zugänge

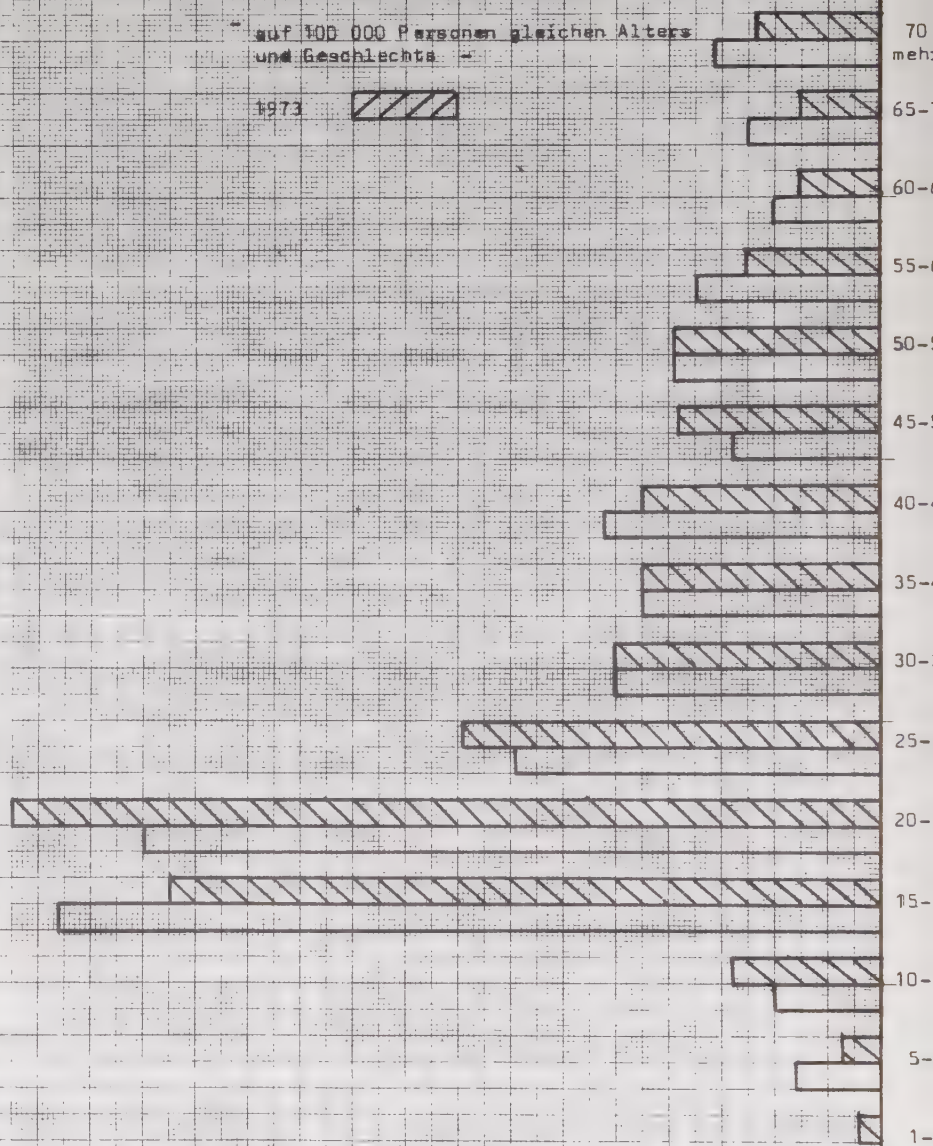
an Pleuritis tuberculosa

in Bayern 1972 und 1973

nach Altersgruppen gegliedert

auf 100 000 Personen gleichen Alters
und Geschlechts

1973



6. Diskussion

Die wenigen Studien, die sich mit dem Einfluß der Tuberkulostatika auf die Epidemiologie der Tuberkulose beschäftigt haben, kommen zu sehr unterschiedlichen, fast diametralen Ergebnissen.

Die Mehrzahl der Autoren wie BLAHA, CROFTON, URBANCIK, LUKAS, NEUMANN sind mit uns einer Meinung, daß die antituberkulösen Medikamente die Epidemiologie der Tuberkulose während der vergangenen 25 Jahre nachhaltig beeinflusst haben. Im Gegensatz dazu ist besonders GIERHAKE der Auffassung, daß die Tuberkulosesituation in diesem Zeitraum nicht durch die Tuberkulostatika, sondern einzig durch die sozialen, ökonomischen und gesellschaftlichen Faktoren positiv beeinflusst worden ist.

Wir sind der Auffassung, daß ein multifaktorielles System - bestehend aus sozio-ökonomischen Faktoren und der modernen Kombinationstherapie - die epidemiologische Situation geprägt hat.

Eine Trennung der verschiedenen Einflüsse ist kaum möglich.

Die entscheidende Bedeutung, die der Chemotherapie in dem epidemiologischen Geschehen zukommt, ist darin zu sehen, daß sie direkt in den Infektionszyklus eingreift. Sie hat die Möglichkeit, innerhalb kürzester Zeit die Infektionsquelle zu eliminieren, den Circulus vitiosus zu unterbrechen. Die Folge ist, daß das Keimangebot reduziert wird, die Wahrscheinlichkeit zur Infektion wird geringer. Mit anderen Worten: das Infektionsrisiko wird gesenkt.

Die sehr interessanten Untersuchungen von RAMAKRISHAN, GRZYBOWSKI und HUTAS können unsere Auffassung bestätigen. GRZYBOWSKI konnte in Kanada an Eskimos zeigen, daß bei der Bekämpfung der Tuberkulose der entscheidende Faktor die Unterbrechung der Infektionskette ist. Dieser wird durch

die Erfassung der offenen Tuberkulosen und ihrer Ausheilung mittels medikamentöser Therapie erreicht.

HUTAS' Untersuchungen in Algerien beziehen sich ebenfalls auf das Infektionsrisiko. Er ermittelte die Infektionsrate in der Umgebung ansteckungsfähiger Tuberkulöser vor und nach Beginn der Behandlung. Wenn die Patienten mit Medikamenten *lege artis* behandelt wurden, war die Wahrscheinlichkeit zur Infektion für die Angehörigen und die nähere Umgebung nicht höher als in der Gesamtbevölkerung.

RAMAKRISHAN - Therapiezentrum Madras, Indien - hatte sich zur Aufgabe gestellt, den Wert der Chemotherapie gegen allgemeine Einflüsse, wie Ernährung, soziale Faktoren, physikalische Einflüsse, abzugrenzen. Er konnte dabei, unter denkbar schlechten äußeren Verhältnissen, beweisen, daß nicht die Ernährung, physikalische Aktivitäten und soziale Faktoren, sondern eine adäquate medikamentöse Behandlung den Hauptfaktor in der Tuberkulosebekämpfung darstellt.

Das trotz der vorhandenen potentiellen therapeutischen Möglichkeiten die Morbiditätskurve, sowohl bei den Prävalenzen wie auch bei den Inzidenzen nicht befriedigend gesenkt wurde, ist kein Versagen der Therapie. Hierbei spielen insbesondere die speziellen pathogenetischen Zusammenhänge der Tuberkulose eine entscheidende Rolle.

Wir haben zeigen können, daß das entscheidende Reservoir - 50-70% der Neuzugänge - durch Exazerbation alter ruhender Herde zustande kommt.

Auf diese große Gruppe konnte sich die Chemotherapie nicht auswirken, da die Primärinfektionen bis weit in die vorchemotherapeutische Ära reichen.

Wir haben weiterhin beweisen können, daß eine signifikante Abnahme bei den Zugängen besteht, die durch die Chemotherapie beeinflusst worden sind. Das betrifft insbesondere die Primärtuberkulosen - als Index können die Mehrzahl der

Kindertuberkulosen (0-15 Jahre), sowie die Pleuritis exsudativa gewertet werden. Der Pleuraerguß ist vor allem bei den jungen Erwachsenen Hinweis auf den Beginn einer Tuberkulose und dürfte in den meisten Fällen die Manifestation eines Primärinfekts sein.

Die Feststellung, daß besonders die jüngeren Jahrgänge von der Chemotherapie profitieren, konnte von CROFTON und OTT bestätigt werden.

Die Tatsache, daß die Geometrie der Mortalitäts- und Morbiditätskurven den chemotherapeutischen Effekt scheinbar wenig widerspiegelt, ist dadurch zu erklären, daß diese Kurven immer als Resultierende aller sie beeinflussenden Komponenten zu werten sind.

Der gesamte Einfluß der Chemotherapie wird sich in der Epidemiologie erst in den kommenden Jahrzehnten auswirken können. Nämlich dann, wenn sich die Bevölkerung aus den Menschen zusammensetzt, die erst nach Einführung der Medikamente geboren sind. Die Anzahl der tuberkulinpositiven Personen, d.h. der potentiell Gefährdeten, wird dann nur noch eine kleine Gruppe bilden. Diese könnte man durch geeignete diagnostische Maßnahmen erfassen, um sie eventuell geeigneten präventiven Maßnahmen zu unterziehen.

Heute gilt es, die vorhandenen Mittel optimal auszunutzen. Das therapeutische Problem ist weniger ein pharmakologisches, denn ein organisatorisches.

7. Schlußbetrachtung

Die Tuberkulosesituation in Bayern ist das Produkt einer Entwicklung aus Vergangenheit und den Sachverhalten der Gegenwart. Sie ist gekennzeichnet durch eine ständig fallende Tendenz aller epidemiologischen Parameter - Mortalität, Morbidität und Infektionsrisiko. Als Besonderheiten fallen ein Anstieg der bakteriologisch bestätigten Lungentuberkulosen im Jahre 1973, eine relative Konstanz der offenen Tuberkulosen der Atemwege innerhalb der letzten 10 Jahre sowie ein sogenannter "Jugendgipfel" auf.

Der Mortalitäts- und Morbiditätsverlauf scheint - auf den ersten Blick - unbeeinflusst von den therapeutischen Maßnahmen zu sein. In der Studie konnten wir, durch den Versuch einer Analyse der einzelnen epidemiologischen Parameter, nachweisen, daß die Tuberkulosesituation durch die anti-tuberkulösen Medikamente doch nachhaltig beeinflußt worden ist bzw. werden wird.

Der Wert der Chemotherapie besteht einerseits darin, daß sie den einzelnen Patienten von seiner Tuberkulose in den meisten Fällen heilen kann. Das gilt sowohl für die bakteriell bestätigten, wie nichtbestätigten Tuberkulosen der Atemwege sowie auch für die extrapulmonalen Manifestationen. Andererseits kommt es durch diese Heilung zu einer Ausschaltung der Streuquellen, des Keimreservoirs. Der Angriffspunkt der Medikamente ist - epidemiologisch gesehen - die Infektionsquelle. Sie wird durch eine konsequente Therapie eliminiert. Das muß eine Senkung des Infektionsrisikos zur Folge haben, wie unsere Studie zu zeigen versuchte. Die verminderte Wahrscheinlichkeit, sich zu infizieren, kommt hauptsächlich bei der Inzidenz zum Ausdruck.

Wenn trotz der beachtlichen Senkung des Infektionsrisikos die Morbiditätskurven nicht so nachhaltig beeinflußt scheinen, darf dies nicht als ein Versagen der Tuberkulose-Heilmittel gewertet werden. Die Ursachen liegen hierbei vielmehr

bei den besonderen pathogenetischen Zusammenhängen der Tuberkulose begründet. 50-70% der Zugänge, also die Mehrzahl der Tuberkulosen, entstehen heute durch Exazerbationen latenter ruhender Herde. Auf diese Neuzugänge kann sich die Chemotherapie bisher nicht ausgewirkt haben, da der Infektionszeitpunkt bis weit in die vorchemotherapeutische Ära reicht.

Der wesentliche präventive Einfluß der modernen Medikamente zeigt sich vor allem in einer Abnahme der Primärtuberkulosen, der Kindertuberkulosen und der Pleuritis exsudativa tuberculosa, die als solche zu werten sind.

Die Morbiditätskurve ist eine Summationskurve, in die - außer der Chemotherapie - eine Vielzahl anderer Faktoren eingehen, die den Verlauf entscheidend mitbestimmen. Dazu gehören:

Die wesentlich differenziertere Diagnostik, die bessere Erfassung frischer und rezidivierender Krankheitsfälle, die zunehmende Überalterung der Bevölkerung, die dazu führt, daß bislang ruhende Herde zur Aktivierung kommen können und der höhere Anteil von Personen, die chronisch tuberkulöse Prozesse aufweisen und die somit eine Ansteckungsmöglichkeit darstellen.

Deutlicher als bei der Morbidität stellt sich der positive Einfluß der Medikamente bei der Mortalität dar. Die Lebenserwartung der Tuberkulösen hat sich nach Einführung der Therapie enorm erhöht. Nur für 0,8% aller in Bayern 1973 Verstorbenen ist die Tuberkulose als Todesursache bestätigt. Diese geringe Mortalität ist als eine Folge der iatrogenen Senkung der Letalität zu sehen.

Die verbesserte Prognose für den einzelnen tuberkulösen Patienten und die relativ geringen Erfahrungen im Umgang und Anwendung der Medikamente führten, in der Anfangsetappe der Chemotherapie, zu einer Diskrepanz zwischen

Mortalität und Morbidität. Während die Sterblichkeit stark abnahm, kam es zu einem Anstieg des Bestandes. Neue Medikamente, die Erkenntnis der Resistenz und ihre Verhinderung durch die Kombinationstherapie, konnten dieses Ungleichgewicht bald ausgleichen.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß sich die Tuberkulose durch den unmittelbaren Einfluß der Chemotherapie innerhalb der letzten 25 Jahre gewandelt hat. Sie hat sich von einer chronisch-rezidivierenden Krankheit zu einer relativ kurzlebigen Infektionskrankheit verändert, die bereits im ersten Schub oft auszuheilen ist.

Mit den Basismedikamenten - INH, Streptomycin, Ethambutol, Rifampicin, PAS sowie einer Vielzahl von Reservepräparaten - stehen ausreichende Mittel zur Verfügung, eine wirksame Behandlung durchzuführen, deren Ziel eine permanente Sputumkonversion ist.

Die medikamentöse Behandlung der Tuberkulosen ist heute kein pharmakologisches, sondern ein organisatorisches Problem und ein Wirtsproblem. Wichtig ist es, alle behandlungsbedürftigen Patienten zu erfassen und einer konsequenten Therapie zuzuführen.

Bei der Bekämpfung der Tuberkulose ist der modernen Chemotherapie sowohl vom individualmedizinischen wie auch vom epidemiologischen Standpunkt, die Priorität einzuräumen. Bedenken wir, daß die Tuberkulose-Heilmittel nach einem dualistischen Prinzip wirken - sie werden sowohl kurativ und daraus folgend auch präventiv wirksam, indem sie neue Infektionen verhindern - liegen hier deutliche potentielle Möglichkeiten, die Ausrottung der Tuberkulose zu beschleunigen.

Literaturverzeichnis

1. Alter, U. Effizienzmessungen im Gesundheitswesen
Klausing, M. Kosten-Nutzen-Analyse der Chemotherapie der endothorakalen Tuberkulose
Batelle-Institut, 1973
2. Arens, F.J. Die Bedeutung der chronischen Lungentuberkulose für die Überwindung der Tuberkulose als Volkskrankheit, hinsichtlich der Epidemiologie
Beitr. Klin. Tuberk. 140 (1969) 1-8
3. Bartmann, K. Antimikrobielle Chemotherapie
Springer: Heidelberg 1974
4. Bartmann, K. Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie der Tuberkulose
Internist 14 (1973) 111-117
5. Behtge, H. Fortschritte und Grundsätze der tuberkulostatischen Behandlung
Internist 12 (1971) 328
6. Berichte aus dem Weltschriftentum Nr. 1
Erfahrungen mit Rifa 150 und Rifa 300
7. Binda, G. et al. Rifampicin, a General Review
Arzneimittelforschung 21 (1971) 1907-1978
8. Blaha, H. Einige Bemerkungen zur ambulanten Chemotherapie der Tuberkulose
Müller, W. Landarzt 44 (1968) 105-113
Göttinger, H.
9. Blaha, H. Tuberkulose-Therapie
Petersen, K.F. Fortschr. Med. 87 (1969) 571-575
10. Blaha, H. Pneumologie im Alter
akt. Geront. 4 (1974a) 633-642
11. Blaha, H. Rehabilitation nach Erkrankungen an Tuberkulose
Landarzt 46 (1970) 978-983
12. Blaha, H. Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung mit Tuberkuloseheilmitteln
Fortschr. Med. 90 (1972) 247-284

13. Blaha, H. Epidemiologie und Prognose der
Lungentuberkulose
Lebensversicherungsmed.3 (1976)
57-62
14. Blaha, H. Gibt es eine postprimäre mycobak-
terielle exogene Superinfektion
als Organkrankheit?
Vortrag, 2. Wissen.Tagung Süddt.
Ges. Pneum. u. Tuberkulose
Regensburg Mai 1975
15. Blaha, H. Tuberkulose im Röntgenbild -
Monographie Springer, Heidelberg
1976
16. Blaha, H. Applied Surveillance of Diagnostic
Lagally, I. Measures, Bavaria 1974
Vortrag 1974
17. Blaha, H. Frühe Erfahrungen mit Thiazeton
in Deutschland
Med. Welt 25 (1974b) 3-7
18. Blaha, H. Aktuelle Tuberkuloseprobleme beim
Erwachsenen
Schriftenreihe Bayer. Landesärzte-
kammer, Bd. 37, 1974c
19. Böhme, H. Ursachen und Mißerfolge in der
stationären Behandlung der offe-
nen Lungentuberkulosen und Wege
zu ihrer Beseitigung
Beitr.Klin.Tuberk.140 (1969)
109-116
20. Bösenberg, H. Fortschritte und Enttäuschungen
bei der Tuberkulosebehandlung
Med. Welt 21 (1970) 2029
21. Bobrowitz, I.D. zit. bei:
Kilic, S.: Klinische Erfahrungen
mit dem neuen Tuberkulostatikum
Myambutol
Med. Klin. 63 (1968) 2082-2085
22. Brey, K. Die Ausrottung der Tuberkulose -
ein verfrüht propagierter Begriff?
Internist 10 (1966) 480-487
23. Bruckschen, E.G. Myambutol
Arzneimittelforschung 20, Beiheft,
1970
24. Canetti, G. Wege zur Ausrottung der Tuberkulo-
Prax.Pneum.19(1965)602-611 se
25. Chorine, V. zit. bei:
Fust, b.: Die Entstehungsgechichte
von Rimifon "Roche"
Verh.Dt.Gesell.f.Inn.Med. 1952

26. Crofton, J. Der Beitrag der Chemotherapie zur Überwindung der Tuberkulose als Volkskrankheit
Dtsch.med.J. 22 (1971) 1-6
27. Crofton, J. Die klinische Bedeutung der Chemoresistenz für das Versagen der Therapie bei der Tuberkulose
Beitr. Klin.Tuberk. 119 (1958) 228-235
28. Crofton, J. Behandlungsergebnisse aus klinischer Sicht
Z. Tuberk. 122 (1964) 16-18
29. Denk, G. Grundsätzliches zur medikamentösen Therapie der Tuberkulose
Wien.Med.Wschr. 132 (1973).
Subsidia med.
30. Dieckhoff, W. Tuberkulose im Kindesalter
In: Klinik der Gegenwart, Bd.2, 1967
31. Domagk, G. Die Entwicklung der Tuberkulose-Behandlung seit 100 Jahren
Festrede am 10.2.1958 in Freiburg/Br.
32. Domagk, G. Ein weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose (Neoteben)
Dtsch.Med.Wschr. 77 (1952) 573-581
33. Domagk, G. Weiterentwicklung der Chemotherapie der Tuberkulose
Offe, H. Beitr.Klin.Tuberk. 107 (1952) 325-337
Siefken, W.
34. Domagk, G. Chemotherapie der Tuberkulose
Vortrag zur Verleihung d. Paul-Ehrlich-Preis 17.9.1956
35. Domagk, G. Zu welchen Erwartungen berechtigt uns die Chemotherapie der Tuberkulose?
Dtsch.Med. J. 4 (1953) 474
36. Domagk, G. Fortschritte der experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose
Verh.Dt.Gesell.inn.Med. 58.Kongreß 1952
37. Domagk, G. Die Entwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, im besonderen der Tuberkulose sowie ihre Auswirkungen auf tuberkulöse Gewebs- und Organveränderungen
MMW 94 (1952) 70

38. Düggele, O.
Trendelenburg, F. Die Lungentuberkulose der Erwachsenen und ihre konservative Behandlung
In: Klinik der Gegenwart,
Bd. 4, 1967
39. Engel, H.J. Zur Behandlung der Lungentuberkulose mit Neoteben
MMW 95 (1953) 270-272
40. Ehrhart, G.
Ruschig, H. Arzneimittel, Bd. 2
Verlag Chemie: Weinheim 1968
41. Feldmann, W.H.
Hinshaw zit. bei:
Walter, Heilmeyer: Antibiotika-Fibel
Thieme: Stuttgart 1969
42. Freeksen, E. Fortschritte in der Tuberkulose-Behandlung
Dtsch.Med.Wschr. (1970) 139-141
43. Freeksen, E.
et al. Isoniazid, Rifampicin + Myambutol,
eine neue Standardkombination für
die medikamentöse Behandlung der
Tuberkulose
Beitr.Klin.Tuberk. 141 (1970)
273-296
44. Freeksen, E. Zeitgemäße Tuberkulose-Behandlung
Intern. Prax. 14 (1974)
45. Freeksen, E. Anmerkungen zum Problem der
Tuberkulose-Eradikation
Prax. Pneum. 19 (1965) 133-144
46. Freeksen, E. R. Koch und die Chemotherapie der
Tuberkulose
Fortschr. Med. 86 (1968) 1077
47. Freund, M.A.
Schander, A. zit. bei:
Blaha, H.: Frühe Erfahrungen mit
Thiazeton in Deutschland
Med. Welt 20 (1974) 915-916
48. Fust, B. Die Entstehungsgeschichte von
Rimifon "Roche"
Verh.Dt.Gesell.f.inn.Med. 1952
49. Fust, B. Rimifon "Roche" - ein neues Heil-
mittel gegen die Tuberkulose
Die Medizinische 15 (1952) 495
50. Genz, H. Die Meningitis tuberkulosa als
Folge unvollständigen Gesund-
heitsschutzes
Internist 14 (1973) 79-85

51. Gierhake, F.W. Entwicklungslinien und Probleme in Epidemiologie und Therapie der Tuberkulose
Therapiewoche 14 (1973) 1127-1135
52. Götttsching, Ch. Stagnation in der Tuberkulosebekämpfung
Schriftenreihe d. Öffentl. Gesundheitswesens
H. 24, Stuttgart 1968
53. Götttsching, Ch. Die Tuberkulosebekämpfung in der BRD 1970
Öffentl.Gesundh.-Wesen 32 (1970) 437
54. Götttsching, Ch. Irrtümer und Mißverständnisse in der Tuberkulosebekämpfung
Öffentl. Gesundh.-Wesen 34 (1972) 721-729
55. Griesbach, R. Die Epidemiologie der Tuberkulose und ihre Folgerungen für eine neuzeitliche Tuberkulosebekämpfung
Gesundheitsdienst 34 (1972) 249
56. Grunberg, E. zit. bei:
Schnitzer, R.J. Fust, B.: Rimifon "Roche" - ein neues Heilmittel gegen die Tuberkulose
Die Medizinische 15 (1952) 495
57. Grzybowski, S. Tuberkulosis in Eskimos
et al. Fed.Health Gr. 609-7-265
58. Gyselen, A. Hat die intermittierende Therapie der Lungentuberkulose eine Zukunft in den Industrieländern?
Verbist, L. Prax. Pneum. 26 (1972) 269-282
59. Haeffliger, E. Einführung zum Thema
Internist 14 (1973) 73-74
60. Haegi, V. Neuere Gesichtspunkte der Tuberkulosetherapie
Schweiz.med.Wschr. 105 (1975) 245-250
61. Hein, J. Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose
Med. Wschr. 25 (1974) 900-905
62. Hein, J. Aus der Arbeit des DZK zur Bekämpfung der Tuberkulose
Internist 10 (1973) 75-78

63. Hein, J.
Faass, W. Die Tuberkulose bei den Heranwachsenden, ihre Erkennung und Behandlung
Internist 1 (1965) 1-15
64. Heymer, A.
Schwabe, K.H. Die Chemotherapie der Tuberkulose - ihre Voraussetzungen, Möglichkeiten und Grenzen
Internist 10 (1966) 502-509
65. Heymer, A. Die Bedeutung der medikamentösen Behandlung der Lungentuberkulose in neuer Sicht
Internist 3 (1962) 574-584
66. Hoppe, R. Die Bedeutung sozialhygienischer, soziologischer und medizinischer Faktoren für die Behandlungsergebnisse bei Lungentuberkulosen
Schriftenreihe öffentl. Gesundheitsw. H. 27, Stuttgart 1969
67. Hutás, I. zit. bei:
Mlczoch, F. Seidel, H. (Hrsg.) Aktuelle Fragen der Lungenpathologie
11. Tag.Österr.Tuberk.Ges.
Mai 1971, Thieme, Stuttgart 1973
68. Informationsberichte des DTK
Nr. 1(1971), Nr. 2(1972), Nr. 3 (1973), Nr. 4(1974), Nr. 5(1975)
69. Jancik, E. Bilanz der Chemotherapie der Tuberkulose
Pneumonol. 154 (1970)305
70. Jentgens, H. Medikamentöse Behandlung der Tuberkulose
Dtsch.med. Wschr. 99 (1974)
71. Jungblum, H. Zur Therapie der Tuberkulose
Dtsch. Ärzteblatt 69 (1972)
72. Junker, E.
Klime, H. Beurteilung der Effektivität der Tuberkulosebekämpfung in Österreich
Trax. Pneum. 28 (1974) 306-310
73. Kalkoff, K.W. Tuberkuloseheilung durch Sonnenbäder
Monatsschr. 10 (1971) 546-550
74. Kemmler, R. Zur Frage der klinischen Bedeutung der INH-Resistenz von Tuberkulosebakterien mit besonderer Berücksichtigung einer eventuellen Virulenzminderung
Dissertation, München 1974

75. Kilic, S. Klinische Erfahrungen mit dem
neuen Tuberkulostaticum Myambu-
tol
Med. Klin. 63 (1968) 2082-2085
76. Klee, Ph. Tuberkulosebekämpfung und INH
Dtsch. Med. Klin. 78 (1953)
587-590
77. Klee, Ph. Die Behandlung der Tuberkulose
mit Neoteben
Dtsch. Med. Wschr. 77 (1952)
573-581
78. Klein, G. Ursachen und Mißerfolge in der
stationären Behandlung der Tuber-
kulose und Wege zu ihrer Besei-
tigung
Beitr. Klin. Tuber. 140 (1969)
127-128
79. Kohout, J. Chemotherapie der Tuberkulose
Fakultas Verlag: Wien 1973
80. Kradorfer, F. Pharmakologische Grundlagen der
Tuberkulose-Therapie
Landerzt 48 (1972) 1099-1106
81. Kreuser, F. Tuberkulosesituation 1972
Prax. Pneum. 27 (1973) 311-14
82. Krüger-Thiemer, E. Biochemie des Isonacids, Isonia-
zidmetabolismus
J. Ber. Forschungsinstitut
Borstel 1957
Springer, Berlin 1957
83. Laumen, F. Die chronische Lungentuberkulose-
Probleme und Behandlung
Landerzt 48 (1972) 1113- 1120
84. Laumen, F. Monotherapie und Kombinationsthe-
rapie mit Rifampicin
Prax. Pneum. 24 (1970) 158
85. Lehmann, J. zit. bei:
Kalkhoff, K.E. Tuberkuloseheilung
durch Conteben
Hautarzt 24 (1973) 546
86. Liebknecht, W.L. Problematik der Tuberkulose im
jugendlichen Alter
Öffentl. Gesundh.wesen 34 (1972)
57-66
87. Lock, W. Grundzüge einer modernen Tuber-
kulosebekämpfung mit besonderer
Berücksichtigung der BCG-Schutz-
impfung
Prax. Pneum. 29 (1975) 1-7

88. Lock, W. Grundzüge einer zukünftigen Tuberkulose-Bekämpfung in der BRD
Prax. Pneum. 27 (1973) 449-454
89. Ludes, H. Pharmakotherapie der Lungentuberkulose
Dtsch.Med.Wschr. 97 (1972)289-291
90. Lukas, W. Ursachen und Mißerfolge in der stationären Behandlung der offenen Lungentuberkulose und Wege zu ihrer Beseitigung vom Standpunkt des Kostenträgers
Beitr.Klin.Tuberk. 140 (1969) 90-101
91. Lukas, W. Rationelle Tuberkulose-Bekämpfung - präventive Aufgaben
Therapeutische Berichte Bayer 4 (1967) 227
92. Lukas, W. Die häufigsten Fehler bei der Chemotherapie der Tuberkulose
Therapeutische Berichte Bayer 1 (1970) 6
93. Lukas, W. Ein Jahrzehnt Chemotherapie der offenen Tuberkulose
Pneumonol. 145 (1971) 324-338
94. Lukas, W. Zur Situation der Tuberkulose in der BRD
Bundeskonzferenz f. Tuberkulose-
kranke
1970 Valbella
95. Maassen, W. Bewährtes und Neues in der internen und chir. Behandlung der Lungentuberkulose
Ärztl. Sammelblätter 50 (1961)258
96. Maggi, et al. zit. bei:
Binda, G. et al.: Rifampicin a
General Review
Arzneimittelforschung 21 (1971)
1907-1978
97. Mengden v.,H.J. Chemotherapie der Tuberkulose
Ärztbl.Rheinl.-Pfalz 28 (1975)
162-169
98. Menzel, K. Kindertuberkulose - heute
MMW 50 (1971) 1673
99. Meyer, G. zit.bei:
Mally, Unverricht, W.
Schattmann, K. Über das Tuberkulo-
staticum INH
Ärztl.Wschr. 8 (1953) 1065-1071

100. Mitchel, R.S. Die gegenwärtige Stellung der PAS in der Tuberkulosetherapie
Öster. Tuberk. Gesell. Bregenz 1961
101. Mittendorfer, A. Der Gestaltwandel der Tuberkulose - spezielle Gesichtspunkte im Kindesalter
Pneumonol. 143 (1970) 252-275
102. Moncorps, C. Med. Klin. 42 (1947) 812
Kalkhoff, K.W.
103. Mordasini, E.R. Tuberkulosetherapie - heute
Schweiz.med.Wschr. 102 (1972) 940-949
104. Mordasini, E.R. Tuberkulostatika Teil 1-3
Int. J. clin.Pharm. 4,5,6 (1971)
105. Müller, R. Selman A. Waksman 1888-1973
Prax.Pneum. 27 (1973) 631-633
106. Neumann, G. Epidemiologische Probleme der Tuberkulose
Dtsch. Med. J. 16 (1965) 313-324
107. Neumann, G. Ursachen und Mißerfolge in der stationären Behandlung der offenen Lungentuberkulosen, Wege zu ihrer Beseitigung
Beitr. Klin. Tuberk. 140 (1969) 157-174
108. Neumann, G. Rückfall und Chemotherapie
Pneumonol. 145 (1971) 338-347
109. Neumann, G. Zur Epidemiologie der Tuberkulose
Med. Klin. 66 (1971) 67-72
110. Neumann, G. Die Epidemiologie der Tuberkulose
Dtsch. Med. J. 22 (1971) 57-63
111. Neumann, G. Tuberkulose - Aspekte der modernen Epidemiologie
Pneumonol. 148 (1973) 233-244
112. Neumann, G. Chemotherapie und Rückfallwahrscheinlichkeit der Lungentuberkulose
Wien. Med. Wschr. 124 (1974) 99-100
113. Neumann Das Rezidiv bei Tuberkulose
Prax. Pneum. 29 (1975) 150-155

114. Nestler, H.-J. Chemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Isonazids
Arzneimittel-Forschung 16 (1966) 1442
115. Offe, H.A. Neoteben, ein neues hochwirksames Tuberculostaticum
Naturwissensch. 39 (1971) 17-18
116. Orlowski, E.H. Standard-Therapie der Tuberkulose
Dtsch. med. J. 22 (1971) 17-18
117. Ott, A. Die Anfälligkeit für Tuberkuloseerkrankungen nach dem Lebensalter bei der heutigen Epidemielage
Beitr.Klin.Tuberk. 136 (1966) 12-18
118. Radenbach, K.L. Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie
Internist 14 (1973) 100-111
119. Radenbach, K.L. Vermeidbare Fehler der antituberkulösen Chemotherapie
Beitr.Klin.Tuberk. 140 (1969) 128-141
120. Radenbach, K.L. Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie
Prax. Pneum 28 (1974) 954-963
121. Radenbach, K.L. Moderner Stand der Chemotherapie bei Tuberkulose
Dtsch.Med. J. 16 (1965) 773-780
122. Radenbach, K.L. Rifampicin in der Routinebehandlung der Tuberkulose
Zschr. ärztl. Fortbild. 59 (1970) 14
123. Ramakrishnan, C.V. et al. The Diet, Physical Activity and Accomodation of Patients with Quiescents Pulmonary Tuberculosis in a Poor South Indian Community
Bull. Wld. Hlth. Org. 34(1966) 553-571
124. Redeker, F. Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose
In: Handbuch der Tuberkulose, Bd.1 Thieme 1958
125. Reimers, D. Nebenwirkungen und Gefahren der chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose
Intern. Prax. 15 (1975) 179-192
126. Ross, J.D. et al. zit. bei:
Radenbach, K.L.: Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie
Internist 14 (1973) 100-110

127. Schmidt, P. Chr. Chemotherapie der Tuberkulose
beim Kind
Immunität u. Infekt. 2 (1974)
163-166
128. Schmidt, P. Chr. Übersicht über die gebräuchlich-
sten Tuberkulostatika
Fortschr. Med. 86 (1968) 1082-1085
129. Schmidt, P. Chr. 12 Jahre Chemotherapie mit INH
Prax. Pneum. 19 (1969) 17-27
130. Schütz, I. Gegenwärtiger Stand der Tuber-
kulose-Therapie
Ärzt. Prax. 38 (1971) 2179-2186
131. Schütz, I. Die Bedeutung kontrollierter kli-
nischer Prüfungen für die Praxis
der Chemotherapie
Dtsch. Med. J. 22 (1971) 6
132. Schütz, I. Problematik der Ethambutol-
Dosierung
Pneumonol. 145 (1971) 389-392
133. Schwabe, K. Die Alterstuberkulose-Problematik
am Epidemieende
Med. Mschr. 27 (1973) 58
134. Seidel, H. Ursachen und Mißerfolge der sta-
tionären Behandlung der offenen
Lungentuberkulose und Wege zu
ihrer Beseitigung
Beitr. Klin. Tuberk. 140 (1969)
117-125
135. Sighart, H. Optimale Chemotherapie der Tuber-
kulose
Pneumonol. 145 (1971) 348
136. Sighart, H. Geänderte Wege der Tuberkulose-
bekämpfung
Tischgespräch, in:
Mlczoch, F., Seidel, H.
Aktuelle Fragen der Lungenpatho-
logie
Tuberkulose-Bücherei
Thieme: Stuttgart 1973
137. Sighart, H. Die Behandlung der frischen, un-
Koppensteiner, G. behandelten Lungentuberkulosen
mit Ethionamid, INH, Streptomycin
Prax. Pneum. 22 (1968) 621-629

138. Sighart, H. Langzeitbehandlung der Lungen-
tuberkulose mit Isoxyl
Prax. Pneum. 20 (1966) 20-27
139. Sighart, H. Entwicklungstendenzen der Chemo-
therapie der Tuberkulose
Vortrag in Malente 1975
Manuskript
140. Sighart, H. Therapie und Gestaltenwandel der
Tuberkulose
PneumonoI. 143 (1970) 240-247
141. Simon, K. Die Chemotherapie der nichtvorbe-
handelten Lungentuberkulose in der
Klinik
Prax. Pneum. 27 (1973) 149-154
142. Simon, K. Alterstuberkulose
ÄrztI. Prax. 21 (1969)
143. Simon, K. Besonderheiten der kindlichen
Tuberkulose
Internist 3 (1962) 609-623
144. Steinbrück, P. Gestaltenwandel der Tuberkulose
bei zurückgehender Epidemie
PneumonoI. 143 (1970) 259-262
145. Steinbrück, P. Die Anfälligkeit für Tuberkulose-
erkrankungen nach dem Lebensalter
bei der heutigen Epidemielage
Beitr. Klin.Tuberk. 136 (1966)
19-29
146. Styblo, K. Relationship between the risk of
developing infections tuberculosis
Referat auf dem Meeting der TSRU
Directing Committee,
Gauting Nov. 1975
147. Styblo, K. International tuberculosis sur-
veillance centre
4th Progress Report 1975
148. Prosinger, Tuberkulintestungen in Unter-
franken 1976
Persönliche Mitteilungen an Prof.
Blaha, 1976
149. Tagungsbericht Arbeits- und Fortbildungstagung
in Zentralkrankenhaus Gauting
22.4.1972
Prax. Pneum. 26 (1972) 521-529
150. Tagungsbericht Symposium über Rifampicin in Prag
Prax. Pneum. 25 (1971) 165-166

151. Tagungsbericht Internationales Kolloquium,
Bornstet 1968
152. Trendelenburg, W. Was ist gesichert in der Therapie der tuberkulösen Krankheiten?
Internist 10(1969) 466
153. Tousek, J.
Zelenka, M. Langfristige Ergebnisse bei korrekt geführter antimikrobieller Behandlung der Lungentuberkulosen
Prax. Pneum. 26 (1972) 710-720
154. Tuberkulose-Jahrbuch Hrsg.: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
Bd. 1-14, 15
Springer Verlag: Heidelberg
155. Die Tuberkulose in Bayern
Statistische Berichte des Bayerischen Statistischen Landesamtes
1946-1974
156. Unholtz, K. Kolloquium über die Tuberkulostatica II. Ordnung
Beitr.Klin. Tuberk.140 (1969)321
157. Unholtz, K. Moderne Chemotherapie der Tuberkulose
MMW 21 (1970) 1003-1011
158. Unverricht, W.
Schattmann, K. Über das Tuberkulostaticum INH
Ärztli. Wschr. 8 (1953) 1065-1071
159. Urbanczik, G.
Petersen K.F.
Blaha, H. Vergleichsstudie: Streptomycin, INH (Ethambutol), gegenüber Rifamcin, INH (Ethambutol)
Pneumonol. 145 (1971) 371-374
160. Urbanczik, G. Neue Wege der Chemotherapie der Tuberkulose
Pneumonol. 145 (1971) 360-365
161. Urbanczik, G. Die Chemotherapie der Tuberkulose als epidemiologischer Faktor
Fortschr.Med. 88 (1970) 314-318
162. Vogt, D. Die Anfälligkeit für Tuberkuloseerkrankungen nach dem Lebensalter bei der heutigen Epidemielage
Beitr. Klin.Tuberk. 136 (1966)3-8
163. Wagner, W.H. Wirkungsmechanismen einiger antimikrobiell wirksamer Substanzen
Schlangenbadener Gespräch 7./8.6. 1972
164. Waksman, S.A. zit. bei:
Walter, Heilmeyer: Antibiotika-Fibel
Thieme: Stuttgart 1969

165. Walter, A.M.
Heilmeyer, L. Antibiotika-Fibel
Thieme: Stuttgart 1969
166. Wilkinson,
zit. bei:
Kohout, J.: Chemotherapie der
Tuberkulose
Fakultas Verlag: Wien 1973
167. Windorfer
Tuberkulose beim Kind
Ärztl. Prax. 27 (1975) 3135
168. Wissler, H.
Chemoprophylaxe und präventive
Chemotherapie
Internist 10 (1969) 510-513

Lebenslauf

Am 26.9.1949 wurde ich, Brunhilde Franziska Franz, als Tochter des Lokomotivführers Richard Franz und seiner Ehefrau Elsa Franz, geb. Nitsch, in Sandau an der Elbe geboren.

1954 verzogen wir nach Eisenhüttenstadt, wo ich 1956 in die 2. Grundschule eingeschult wurde. Von 1964-1968 besuchte ich die Erweiterte Oberschule (Gymnasium) in Eisenhüttenstadt, an der ich 1968 auch mein Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich danach an der Humboldt-Universität zu Berlin. Ohne Unterbrechung beendete ich das Studium im Sommer 1974.

Die Approbation wurde mir mit Geltung ab 13.9.1974 erteilt.

Seit dem 11.12.1974 befinde ich mich in der Bundesrepublik Deutschland.

Zur Zeit bin ich im Rahmen meiner fachärztlichen Ausbildung im Labor tätig.

